

VYSOKÁ ŠKOLA BÁŇSKÁ – TECHNICKÁ UNIVERZITA  
OSTRAVA

---

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY  
KATEDRA KYBERNETIKY A BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace  
myokardu

Evaluation of the Effectiveness of Electrical Stimulation  
of the Myocardium

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studijní program: Elektrotechnika

Studijní obor: Biomedicínské inženýrství

Vedoucí práce: Ing. Lukáš Peter, Ph.D.

**Bc. Lucie Lintnerová**

---

14. května 2020, Ostrava

# Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Lucie Lintnerová**

Studijní program: N2649 Elektrotechnika

Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství

Téma: **Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace myokardu**  
**Evaluation of the Effectiveness of Electrical Stimulation**  
**of the Myocardium**

Jazyk vypracování: čeština

## Zásady pro vypracování:

1. Teoretický základ principů elektrické stimulace srdce se zaměřením na různé tvary stimulačních impulsů a jejich parametrů.
2. Rešerše současného stavu kardiostimulace - stimulace proudem/napětím/monofázickým/bifázickým stimulačním impulsem.
3. Návrh měřicího řetězce a měřicí metody a vypracování postupu měření.
4. Vypracování informovaného souhlasu a žádosti k etické komisi a tvorba měřicího protokolu.
5. Realizace měření in vivo - měření a srovnání definovaných parametrů a vlastností exteních kardiostimulátorů při chirurgickém zákroku.
6. Analýza naměřených výsledků vzhledem k měřeným parametrům stimulačních impulsů.
7. Zhodnocení výsledků vzhledem k efektivitě přímé elektrické stimulace myokardu.

## Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] Korpas, David. *Kardiostimulační technika*. Praha: Mladá fronta, 2011. ISBN 978-80-204-2492-1.
- [2] Ellenbogen, Kenneth A., et al. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy E-Book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2016. ISBN: 978-0-323-37804-8.
- [3] Ellenbogen, Kenneth A.; Wood, Mark A. *Cardiac pacing and ICDs*. Oxford: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-1405163507.
- [4] Iaizzo, Paul A. (ed.). *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. Springer Science & Business Media, 2015. ISBN 978-3319194639.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Lukáš Peter, Ph.D.**

Datum zadání: 01.09.2018

Datum odevzdání: 30.04.2020



---

doc. Ing. Jiří Koziolek, Ph.D.  
*vedoucí katedry*



---

prof. Ing. Pavel Brandštetter, CSc.  
*děkan fakulty*

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace myokardu“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Ostravě dne 11.5.2020

Podpis: 



## Abstrakt

Kardiostimulace je standardní terapeutická metoda určená k léčbě arytmií a patologických poruch srdečního rytmu, jako jsou asystolie, bradykardie, bloky vedení či asynchronní kontrakce. Při akutních stavech je terapie zajištěna dočasným kardiostimulátorem, generující monofázický nebo bifázický stimulační impuls. Ve studiích zaměřených na bifázickou stimulaci myokardu je tato stimulace hodnocena jako efektivnější a šetrnější, ale její rozšíření v klinické praxi tomuto hodnocení neodpovídá. Žádná ze studií nebyla provedena na myokardu lidského srdce. Cílem práce je ověřit efektivitu a šetrnost bifázické stimulace při in vivo stimulaci lidského srdce.

Za tímto účelem bylo provedeno komparativní měření stimulačních prahů v průběhu implantace kardiostimulátoru. Na základě analýzy dat získaných měřeními 16 pacientů byla pomocí neparametrické analýzy rozptylu prokázána šetrnější stimulace bifázickým impulsem, při níž byl k účinné stimulaci dodán nižší náboj. Energie potřebná pro účinnou stimulaci je ovšem větší u bifázického impulsu a proto nelze tento impuls hodnotit jako efektivnější oproti monofázickému katodickému impulsu.

***Klíčová slova:*** Kardiostimulace, bifázický impuls, monofázický impuls, stimulační práh, dodaná energie, dodaný náboj.

## Abstract

Cardiac pacing is a standard therapeutic method for the treatment of arrhythmias and pathological heart rhythm disorders, such as asystole, bradycardia, conduction blocks or asynchronous contractions. In acute conditions, therapy is provided by a temporary pacemaker, generating a monophasic or biphasic pacing pulse.

Biphasic stimulation is evaluated as more effective and more friendly, in studies focused on biphasic myocardial stimulation, but spread this method in clinical practice does not correspond to this evaluation. Anyone of the studies have been performed on the myocardium of the human heart. The aim of this research is to verify the effectivity and more friendly effect of biphasic stimulation in in vivo stimulation of the human heart.

Comparative measurements of pacing thresholds were performed during pacemaker implantation to verify biphasic pacing. 16 patients were measured and based on non-parametric analysis of variance, biphasic stimulation was evaluated as more friendly. During biphasic stimulation, a lower charge was added for effective stimulation. The energy required for effective stimulation is greater with a biphasic pulse and therefore this pulse cannot be assessed as more effective than a monophasic cathodic pulse.

**Key words:** Cardiac pacing, biphasic pulse, monophasic pulse, pacing threshold, delivered energy, delivered charge.

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce Ing. Lukáši Peterovi, Ph.D. za odborné vedení této práce, poskytnutí zásadních studijních materiálů a za jeho ochotu při řešení dané problematiky.

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Teoretická část</b>	<b>2</b>
1.1 Elektrická aktivita srdce . . . . .	2
1.1.1 Akční potenciál . . . . .	2
1.1.2 Převodní systém . . . . .	4
1.2 Princip kardiostimulace . . . . .	6
1.2.1 Stimulační práh . . . . .	6
1.2.2 Generátor konstantního napětí a konstantního proudu . . . . .	8
1.2.3 Monofázický impuls . . . . .	9
1.2.4 Bifázický impuls . . . . .	10
<b>2 Rešerše</b>	<b>12</b>
2.1 Monophasic Versus Biphasic Cardiac Stimulation: Mechanism of Decreased Energy Requirements . . . . .	12
2.2 Effect of Varying Pacing Waveform Shapes on Propagation and Hemodynamics in the Rabbit Heart . . . . .	16
2.3 Improvement of Interventricular Activation Time Using Biphasic Pacing Pulses at Different Sites on Right Ventricle Septal Wall . . . . .	19
2.4 Comparison of Chronic Biphasic Pacing versus Cathodal Pacing of the Right Ventricle on Left Ventricular Function in Sheep after Myocardial Infarction . . . . .	20
2.5 Závěr rešerše . . . . .	21
<b>3 Praktická část</b>	<b>22</b>
3.1 Zařízení pro měření stimulačních parametrů . . . . .	23
3.1.1 Stimulační elektrody . . . . .	23
3.1.2 Externí stimulátory . . . . .	23
3.2 Žádost etické komise o realizaci měření . . . . .	25
3.3 Průběh měření . . . . .	25
3.3.1 Odečítání stimulačních parametrů . . . . .	27
3.3.2 Předzpracování dat . . . . .	29
3.4 Výsledky . . . . .	30
3.4.1 Popis výběrového souboru . . . . .	30
3.4.2 Výsledky dodané energie . . . . .	30

3.4.3	Výsledky dodaného náboje . . . . .	37
3.4.4	Porovnání elektrod s ohledem na energii . . . . .	44
3.4.5	Porovnání elektrod s ohledem na náboj . . . . .	46
3.5	Diskuze . . . . .	48
<b>Závěr</b>		<b>51</b>
<b>Reference</b>		<b>52</b>
<b>Příloha I – Informovaný souhlas</b>		<b>56</b>
<b>Příloha II – Průvodní dopis etické komisi</b>		<b>59</b>
<b>Příloha III – Protokol měření</b>		<b>63</b>

# Seznam obrázků

1.1	Akční potenciál . . . . .	3
1.2	Srdeční převodní systém . . . . .	4
1.3	Záznam EKG . . . . .	5
1.4	Hoorweg-Weissova křivka . . . . .	6
1.5	Vývoj stimulačního prahu v čase . . . . .	7
1.6	Průběhy napětí a proudu z generátorů konstantního napětí a proudu . . .	8
1.7	Katodická a anodická stimulace . . . . .	9
1.8	Výstupní stimulační impuls . . . . .	10
1.9	Průběh monofázického a bifázického defibrilačního impulsu . . . . .	11
2.1	Graf stimulačních proudů pro jednotlivé impulsy . . . . .	13
2.2	Stimulační prahy při různých refrakterních periodách. . . . .	13
2.3	Efekt membránového potenciálu na myocyt králičího srdce . . . . .	14
2.4	Demonstrace efektu anodické prepulsu . . . . .	15
2.5	Stimulační prahy pro dané šířky impulsu . . . . .	16
2.6	Tabulka stimulačních prahů a rychlosti vedení . . . . .	16
2.7	Graf rychlostí vedení vlivem jednotlivých impulsů . . . . .	17
2.8	Tlakové křivky jednotlivých impulsů . . . . .	17
2.9	Tabulka hemodynamických parametrů pro jednotlivé impulsy . . . . .	18
2.10	Morfologie použitých stimulačních impulsů . . . . .	19
2.11	Grafy změn objemů komor vlivem monofázické a bifázické stimulace . . . .	20
3.1	Návrh měřicího řetězce . . . . .	22
3.2	Externí stimulátor Reliaty Biotronik . . . . .	24
3.3	Externí stimulátor EPG 10MO Mediatrade . . . . .	24
3.4	Externí stimulátor EPG 10B . . . . .	25
3.5	Schéma zapojení externího stimulátoru . . . . .	26
3.6	Schéma EKG křivky v průběhu měření stimulačního prahu . . . . .	26
3.7	Přístroj Stimtester EPG 2 Mediatrade pro BTK . . . . .	27
3.8	Fotografie z měření stimulačního prahu na implantačním sále . . . . .	27
3.9	Schéma měřicího řetězce soustavy stimulátor – osciloskop . . . . .	28
3.10	Průběh bifázického impulsu . . . . .	29
3.11	Rozložení energií impulsů o šířce 0,2 ms; 0,5 ms a 1,0 ms . . . . .	31

3.12	Krabicové grafy energií stimulačních impulsů naměřených stimulatorem EPG10, EPG 10B, Reliaty . . . . .	33
3.13	Krabicové grafy koeficientů determinace pro energie naměřené stimulatorem	35
3.14	Spojnice trendu pro stimulatorem EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty . . . . .	36
3.15	Rozložení nábojů stimulačních impulsů 0,2 ms . . . . .	37
3.16	Rozložení nábojů stimulačních impulsů 0,5 ms . . . . .	38
3.17	Rozložení nábojů stimulačních impulsů 1,0 ms . . . . .	38
3.18	Krabicové grafy nábojů naměřených stimulatorem EPG10, EPG 10B, Reliaty	40
3.19	Krabicové grafy koeficientů determinace pro náboj naměřené stimulatorem	42
3.20	Spojnice trendu pro stimulatorem EPG10, EPG 10B, Reliaty . . . . .	43
3.21	Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 0,2 ms . . . . .	44
3.22	Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 0,5 ms . . . . .	45
3.23	Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 1,0 ms . . . . .	45
3.24	Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 0,2 ms . . . . .	46
3.25	Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 0,5 ms . . . . .	47
3.26	Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 1,0 ms . . . . .	47

# Seznam tabulek

3.1	Parametry endovazálních elektrod . . . . .	23
3.2	Deskriptivní statistika energií dodaného impulsu . . . . .	30
3.3	Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro externí stimulatory . . . . .	32
3.4	Výsledky Kruskal-Wallisova testu pro šířky impulsu . . . . .	32
3.5	Výsledky Turkeyova testu pro porovnávané skupiny stimulatorů . . . . .	34
3.6	Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro koeficienty determinace . . . . .	35
3.7	Deskriptivní statistika energií dodaného impulsu . . . . .	37
3.8	Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro externí stimulatory . . . . .	39
3.9	Výsledky Kruskal-Wallisova testu pro šířky impulsu . . . . .	39
3.10	Výsledky Turkeyova testu pro porovnávané skupiny stimulatorů . . . . .	41
3.11	Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro koeficienty determinace . . . . .	42



# Seznam symbolů a zkratk

Zkratka	Význam
$U_m$ (V)	Membránové napětí
$U_p$ (V)	Napětí impulsu
$E_p$ (mJ)	Energie stimulačního impulsu
$U$ (V)	Napětí
$I_p$ (mA)	Proud impulsu
$I$ (A)	Proud
$R_L$ ( $\Omega$ )	Odpor elektrody
$R_R$ ( $\Omega$ )	Odpor rezistoru
$Q^*$ (C)	Náboj z výstupního kondenzátoru
$C_{pg}$ (F)	Kapacita výstupního kondenzátoru
$VARP$ (ms)	Absolutní refrakterní perioda komor
$dP/dt$ (mmHg/s)	Kontraktilita levé komory
$U_{te}$ (V)	Napětí koncového okraje impulsu
$U_{le}$ (V)	Napětí předního okraje impulsu
SA	Sinoatriální uzel
AV	Atrioventrikulární uzel
EKG	Elektrokardiogram
CRT	Srdeční resynchronizační léčba (z angl. Cardiac Resynchronization Therapy)
IEGM	Intrakardiální elektrogram (z angl. Intracardiac Electrogram)
PBTK	Pravidelná bezpečnostně technická kontrola
USB	Z angl.. Universal Serial Bus
MRI	Magnetická rezonance (z angl. Magnetic Resonance Imaging)
$K^+$	Draselný kation
$Ca^{2+}$	Vápenatý kation
$Na^+$	Sodný kation
ID	Identifikace
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

# Úvod

Kardiostimulace je standardní metoda určena k elektrické terapii arytmii a jiných akutních či chronických poruch srdečního rytmu, mezi něž jsou řazeny např. asystolie, bradykardie, bloky vedení či asynchronní aktivace a následná kontrakce pravé a levé komory, která může vést k rozvoji chronického srdečního selhání. Terapii akutních stavů lze zajistit dočasným kardiostimulátorem. V případě přetrvávajícího pomalého srdečního rytmu nebo se zohledněním přidružených onemocnění je pacient indikován k implantaci kardiostimulátoru pro trvalou stimulaci. [1, 2, 24] U dočasných i trvalých kardiostimulátorů se jedná o invazivní techniku, která standardně využívá elektrické stimulace excitabilní srdeční tkáně monofázickým katodickým impulsem. [2, 11, 24]

Ve světě existuje několik studií potvrzujících výhody stimulace myokardu bifázickým impulsem na rozdíl od konvenčního katodického impulsu. Doposud nebylo provedeno testování a hodnocení jednotlivých typů impulsů při přímé stimulaci lidského srdce.

Cílem práce je připravit a zrealizovat in vivo experiment za účelem hodnocení stimulace lidského myokardu bifázickým impulsem. Především se zaměřit na porovnání elektrických parametrů monofázických a bifázických impulsů a zhodnotit efektivitu a šetrnost bifázického impulsu při přímé elektrické stimulaci myokardu.

# Kapitola 1

## Teoretická část

### 1.1 Elektrická aktivita srdce

Kardiovaskulární systém zajišťuje prostřednictvím krevního oběhu potřebné živiny a kyslík pro tělní tkáně a zároveň odstraňuje odpadní látky. Hnací silou krevního oběhu jsou svalové kontrakce srdce. Srdeční sval je tvořen sítí vzájemně propojených svalových vláken. Pro správnou funkci srdečního svalu je zásadní elektrická aktivita excitabilních buněk myokardu a s tím spojená selektivní propustnost buněčné membrány pro nabité ionty. Rozdíl nábojů na membráně je známý jako klidový membránový potenciál. U excitabilních buněk zdravého myokardu vedou přechodové změny membránového potenciálu (akční potenciál) ke kontrakci. [2, 4, 24]

Při poruše specializovaných autonomních buněk převodního systému srdce, kdy buňky negenerují elektrické impulsu, zastupuje jejich funkci umělá elektrická stimulace srdce. Přímá elektrická stimulace myokardu způsobuje změnu trans membránového potenciálu klidových srdečních buněk a při jeho zvýšení nad určitou úroveň tak dochází k vyvolání akčního potenciálu a mechanické kontrakci stimulovaných buněk. [1, 2, 4, 25]

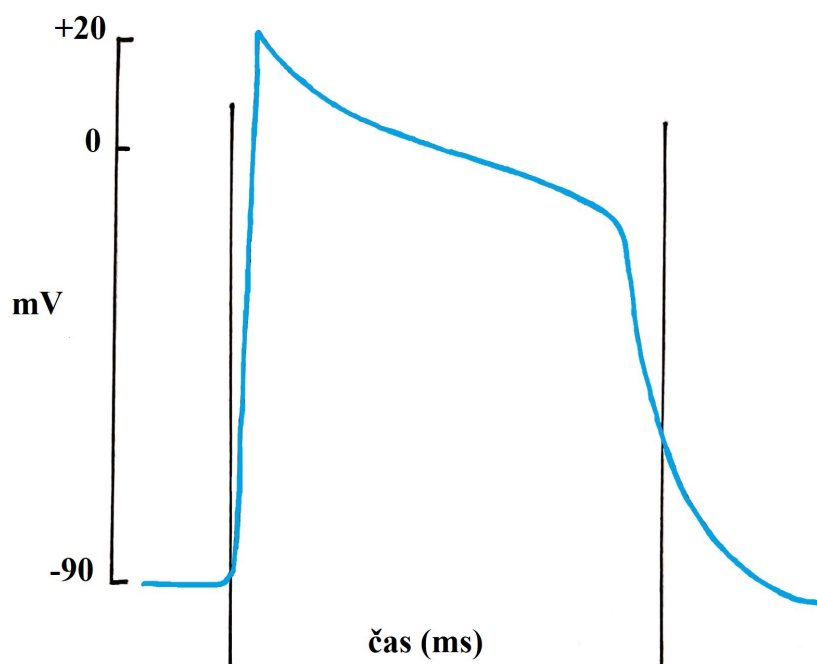
#### 1.1.1 Akční potenciál

Zdravá buňka myokardu (myocyt) má klidový membránový potenciál přibližně  $-90$  mV a je popsán Goldman-Hodgkin-Katz rovnicí, která bere v úvahu permeabilitu, intracelulární a extracelulární koncentraci iontů.

$$U_m = -\frac{RT}{F} \cdot \ln \left( \frac{P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{K^+} [K^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_i}{P_{Na^+} [Na^+]_e + P_{K^+} [K^+]_e + P_{Cl^-} [Cl^-]_e} \right), \quad (1.1)$$

kde  $U_m$  je membránové napětí tvořené ionty  $K^+$ ,  $Na^+$  a  $Cl^-$  (V).  $R$  je molární plynová konstanta ( $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ),  $T$  je termodynamická teplota (K),  $F$  je Faradayova konstanta ( $C \cdot mol^{-1}$ ),  $P_x$  je propustnost membrány pro ionty  $x$  ( $m \cdot s^{-1}$ ),  $[iont]_e$  je koncentrace iontu vně buňky ( $mol \cdot l^{-1}$ ) a  $[iont]_i$  je koncentrace iontu uvnitř buňky ( $mol \cdot l^{-1}$ ). [4, 10]

Akční potenciál je iniciován při posunu membránového potenciálu přibližně na  $-60$  mV až  $-70$  mV, následkem rychlého proudění iontů sodíku  $\text{Na}^+$  do elektricky negativnějšího cytosolu, čímž dochází k rychlé depolarizaci. Depolarizace membrány při cca  $-30$  mV indukuje pomalé otevírání vápníkových kanálů  $\text{Ca}^{2+}$  a uzavření  $\text{Na}^+$  kanálů. Po dobu přibližně 200–250 ms zůstává membránový potenciál blízko hodnotě 0 mV, v tzv. fázi plató, která je způsobena pomalým otevíráním  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů. Následně dochází k otevření draselných kanálů  $\text{K}^+$  a iniciaci repolarizace. Současně se uzavírají  $\text{Ca}^{2+}$  kanály a dochází k obnovení klidového membránového potenciálu. [4, 10]



Obrázek 1.1: Akční potenciál buněk pracovního myokardu. Volně podle [4].

Ne všechny akční potenciály vyvolané buňkami myokardu mají stejný časový průběh. Tyto změny závisí na isoformách proteinových kanálů přítomných v každé buňce myokardu. Rozlišujeme akční potenciál s rychlou depolarizací, kam se řadí buňky pracovního myokardu síňové a komorové a Purkyňova vlákna, která mají extrémně rychlý přechod z klidového membránového potenciálu k depolarizaci. Akční potenciál těchto buněk se vyznačuje fází plató. Od zahájení akčního potenciálu přes přibližně polovinu repolarizace je buňka v refrakterní fázi, což znamená, že nemůže reagovat na nový depolarizační signál. [4, 11]

Myokardiální buňky s pomalou depolarizací jsou buňky sino-atriálního (SA) a atrio-ventrikulárního (AV) uzlu, tzv. Pacemakerové buňky. Tyto buňky mají schopnost spontánně depolarizovat, dokud nevyvolají akční potenciál. Pro akční potenciál je charakteristická pomalejší počáteční depolarizační fáze, kratší a méně stabilní plató fáze a repolarizace na nestabilní, pomalu se polarizující klidový membránový potenciál. [4]

K vyvolání akčního potenciálu stimulačním impulsem je zapotřebí snížit prahový potenciál buněčné membrány. Stimulační elektroda fixovaná v endokardu se nachází v extracelulárním prostředí. Extracelulární prostor má relativně kladné napětí a intracelulární

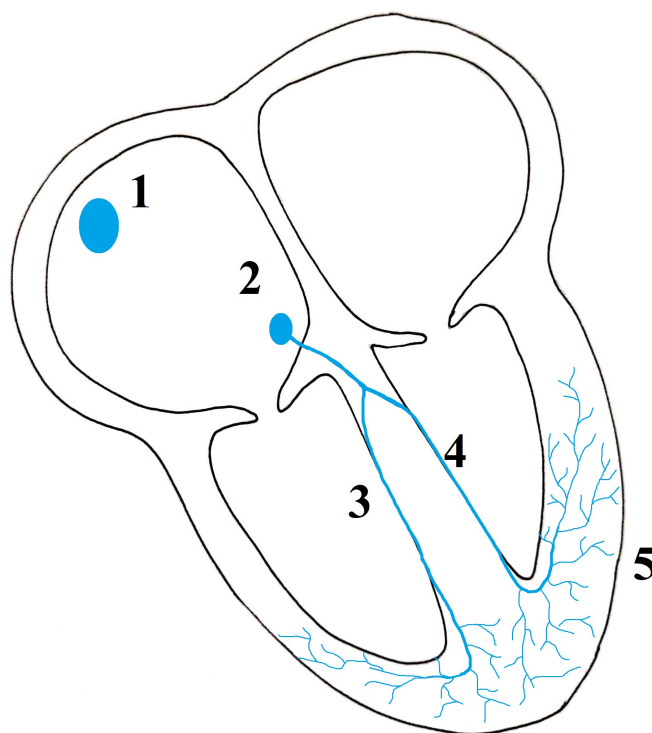
prostor je relativně záporný. Snížení membránového potenciálu na extracelulární straně je dosaženo stimulací záporným impulsem. [11, 30]

Pokud je dodané napětí dostatečně malé, dochází pouze k přeskupení náboje. To znamená, že katoda elektrody odpuzuje záporně nabitě ionty a přitahuje ionty kladné. Nejenže vzniká dvojvrstva nábojů, pro jejíž překonání je potřeba vyšší stimulační napětí. Při vyšších hodnotách napětí může docházet k přenosu elektronů mezi elektrodou a elektrolytem a nastávat tak redukce, vlivem které může docházet k poškození tkáně nebo elektrody. [30]

Studie [30] dále upozorňuje na problém hromadění náboje při stimulaci vysokou frekvencí, tj. že druhý katodický impuls dorazí před vybitím elektrody (asi s 20 ms intervalem). Taková frekvence je však u stimulace srdce naprosto nereálná.

### 1.1.2 Převodní systém

Kontrakce síní a komor je řízena přenosem elektrických impulsů, které procházejí specifickými buňkami srdečního svalu (převodním systémem) vloženými uvnitř kontrakčního myokardu. Převodní systém se skládá ze specializovaných subpopulací buněk, které spontánně generují elektrickou aktivitu a rozšiřují ji po celém srdci. [4, 24]



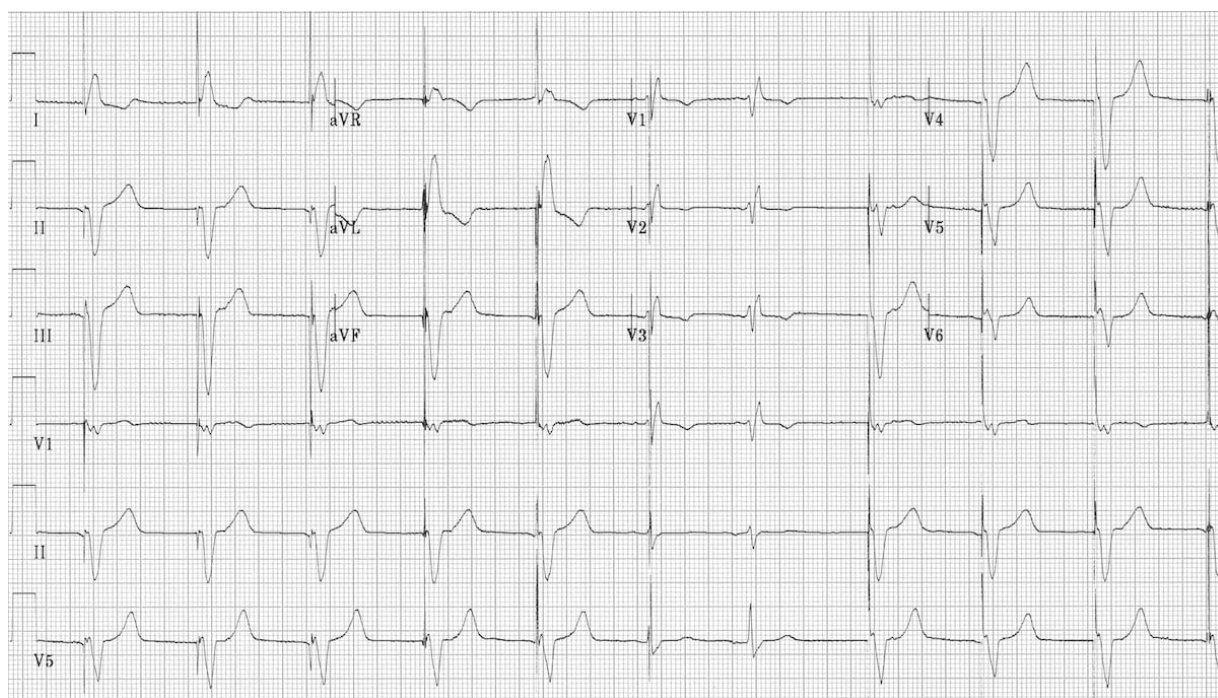
Obrázek 1.2: Schéma převodního systému srdečního.

Sino-atriální (1) uzel v pravé síni slouží jako přirozený kardiostimulátor srdce, vykazující spontánní depolarizaci a je odpovědný za generování srdečního rytmu. Frekvence této nejčasnější depolarizace je modulována především eferentní inervací sympatiku a parasympatiku. Po počáteční excitaci v SA uzlu se vlna depolarizace šíří z buňky na buňku přes

pravou a levou síň k atrio-ventrikulárnímu uzlu (2). Po excitaci AV uzlu dochází k depolarizaci Hisova svazku, odkud se vzruch šíří do pravého (3) a levého (4) Tawarova raménka. Tyto cesty vedou k depolarizaci pravé a levé komory, které jsou kompletně depolarizovány přes Purkyňova vlákna (5). [4, 11, 24]

Za normálních fyziologických podmínek je dominantním kmenem srdce SA uzel, který u dospělých udává tepovou frekvenci 60–100 tepů za minutu. AV uzel pracuje podobně a v případě poškození SA uzlu, zajišťuje komorové kontrakce při jeho nativní pomalejší rychlosti. Frekvence generována impulsy těchto buněk se pohybuje v rozmezí 20–55 stahů za minutu a jsou důležitým náhradním rytmem v případě špatné funkce SA a AV uzlu. [4, 11, 24]

Při výskytu patologických stavů převodního systému ať už na úrovni SA nebo AV uzlu jsou pacienti indikováni k implantaci kardiostimulátoru. V případě komorové stimulace je známo, že jejím vlivem dochází k elektrické a mechanické dyssynchronii komor, která významně zvyšuje riziko srdečního selhání. Tato dyssynchronie se na EKG projeví změnou šířky QRS komplexu představující fázi depolarizace komor. Na obr.(1.3) je EKG pacienta č. 6, kterému bylo nahráno EKG v průběhu měření stimulačního prahu. Šestý a sedmý QRS komplex je nativní a ostatní jsou stimulované ze septa pravé komory. [4, 24]



Obrázek 1.3: EKG záznam pacienta č. 6 z kontroly stimulačního prahu při ambulantní kontrole. Prvních pět komplexů je stimulovaných, šestý komplex je nativní při neúčinné stimulaci, sedmý komplex je nativní a osmý až desátý komplex je stimulovaný.

Nativní QRS komplex má šířku 100 ms a šířka QRS komplexu při komorové stimulaci v septu je 140 ms. Za účelem zamezení těchto negativních dopadů na myokard se u některých pacientů přistupuje k biventrikulární stimulaci či v posledních letech se rozvíjí stimulaci Hisova svazku, která vede k fyziologické aktivaci myokardu komor. [20, 21]

Dle studie [22] bylo prokázáno, že bifázická kardiostimulace má vliv na remodelaci myokardu po infarktu. To znamená, že i bifázická stimulace pravděpodobně vyvolává elektrickou a mechanickou kontrakci, která je fyziologičtější než klasická katodická stimulace myokardu. Na základě těchto poznatků tedy lze předpokládat, že bifázická stimulace by měla být prospěšnější a vést k lepším výsledkům vzhledem k srdečnímu selhání způsobeného nefyziologickou konvenční pravokomorovou stimulací.

## 1.2 Princip kardiostimulace

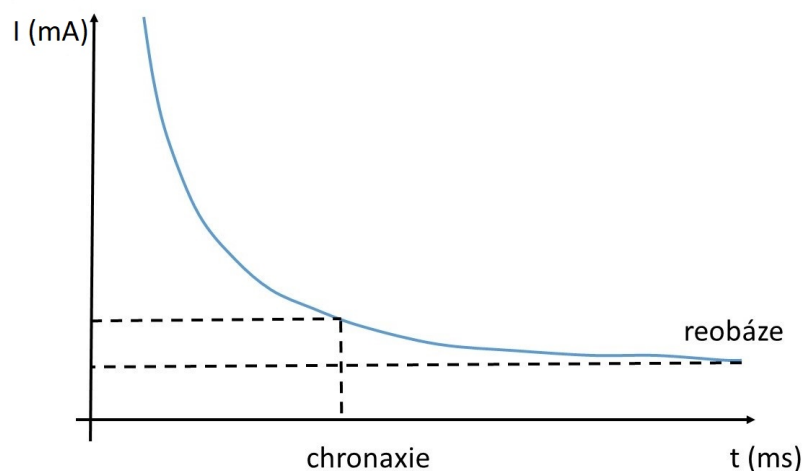
V případě absence nebo poruchy spontánní, přirozené aktivace myokardu se už několik desítek let používá elektrická kardiostimulace. Prostřednictvím trans venózně zavedené elektrody, vodivě fixované v endokardu příslušného srdečního oddílu aplikuje kardiostimulátor stimulační impulsy. Elektrický impuls je dodáván buď v bipolárním režimu (zahrnující katodu a anodu na elektrodě), nebo v unipolárním režimu (s katodou na elektrodě a anodu představuje tělo kardiostimulátoru). [1, 2]

Mechanismus, kterým umělá elektrická stimulace iniciuje depolarizaci myokardu, spočívá ve vytvoření elektrického pole mezi katodou a anodou přivedeným elektrickým impulsem. [4, 11][4]

Během aplikace elektrického impulsu je proud ovlivňován vlastním odporem elektrody, impedancí na rozhraní elektroda-tkáň a charakteristickým pohybem iontů v myokardu. Všechny tyto faktory jsou důležité pro efektivní stimulaci.[4]

### 1.2.1 Stimulační práh

Minimální množství proudu (mA), který při dané šířce impulsu (ms) vyvolá depolarizaci buněk myokardu, se označuje jako stimulační práh. Vztah mezi proudem a šířkou stimulačního impulsu popisuje tzv. Hoorweg-Weissova křivka (Strength-Duration Curve). [6, 7, 11]



Obrázek 1.4: Hoorweg-Weissova křivka. Převzato z [11] a upraveno.

Na hyperbolické křivce jsou dva referenční body. První, nejnižší bod křivky, tzv. reobáze je definován jako nejnižší napětí, respektive proud, který způsobí depolarizaci myokardu při nekonečně dlouhé době trvání impulsu. V praxi většinou není možné její hodnotu určit, jelikož většina stimulatorů nedovoluje delší dobu trvání impulsu než 2 ms. Druhým referenčním bodem je chronaxie, která je definována jako doba trvání impulsu, při které dojde k depolarizaci dvojnásobným napětím, respektive proudem, než je hodnota reobáze. [6, 7, 11]

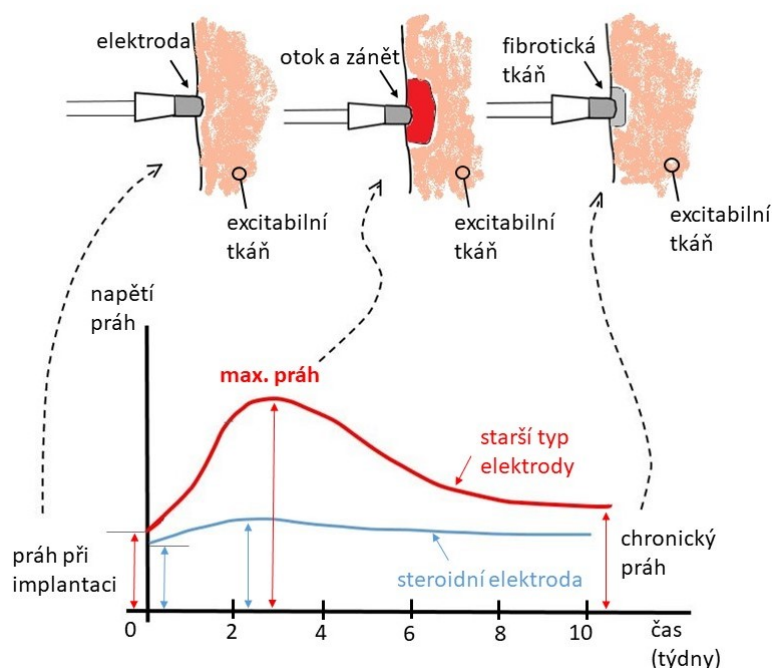
Energie stimulačního prahu je funkcí výstupního napětí, šířky impulsu a impedancí elektrody. Protože vztah mezi amplitudou a šířkou impulsu není lineární, nemohou být stimulační prahy o různých šířkách impulsů mezi sebou porovnávány. Vztah mezi těmito veličinami lze tedy vyjádřit následující rovnicí:

S použitím Ohmova zákona lze vztah upravit na:

$$E_P = U_P \cdot I_P \cdot t, \quad (1.2)$$

$$E_P = \frac{U_P^2}{R_L} \cdot t, \quad (1.3)$$

kde  $E_P$  je energie stimulačního impulsu ( $\mu\text{J}$ ),  $U_P$  je výstupní napětí impulsu (V),  $I_P$  je výstupní proud (mA),  $t$  je šířka impulsu (ms) a  $R_L$  je impedance elektrody ( $\Omega$ ).



Obrázek 1.5: Vývoj stimulačního prahu v čase. Volně podle [13]

Stimulační parametry přepočtené na energii impulsu již mohou být porovnávány napříč různými šířkami impulsů.[15] Je známo, že hodnota stimulačního prahu se po implantaci elektrody v čase mění, v souvislosti s reakcí myokardu na cizí těleso. Hlavním důvodem nárůstu prahu je reakce tkáně na fixaci elektrody do myokardu, přičemž dochází k dilataci cév a zvýšení endotelové permeability. Zvýšená perfúze a propustnost stěn cév umožňuje

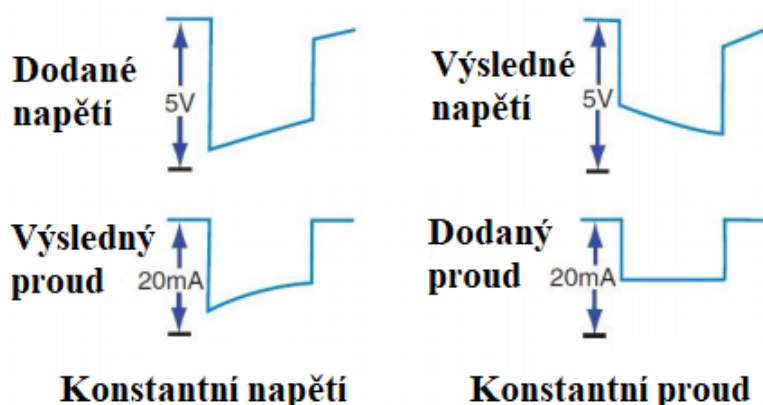


průnik plazmy do okolní tkáně a vyvolá tak edém. Vzhledem k tomu, že plazma a sérum jsou vodivější než tkáň myokardu, hodnota impedance klesá okamžitě po fixaci elektrody. Minimální hodnota impedance nastává přibližně po jednom týdnu od implantace při dovršení zánětlivé reakce a buněčné nekrózy. Poté se vlivem ústupu edému impedance postupně zvýší. Vývoj stimulačního prahu od implantace elektrody je znázorněn na obrázku. Moderní stimulační elektrody mají porézní nebo mikroporézní povrchovou strukturu s glukokortikosteroidem jejichž vlivem je dosaženo výrazně nižší variability hodnoty stimulačního prahu po implantaci. [2]

K dalším abnormálním změnám hodnot stimulačního prahu může docházet při významných metabolických nebo fyziologických změnách. [6]

### 1.2.2 Generátor konstantního napětí a konstantního proudu

Pro elektrickou stimulaci existují dva typy výstupního obvodu, s konstantním napětím a konstantním proudem. [2]



Obrázek 1.6: Průběhy napětí a proudu z generátorů konstantního napětí a proudu. Převzato z [2] a upraveno.

Většina trvalých kardiostimulátorů využívá stimulaci konstantním napětím, protože díky velké výstupní kapacitě zůstává napětí poměrně stálé po celou dobu stimulačního impulsu, bez ohledu na připojenou zátěž. Stimulátor s konstantním napětím má nízkou výstupní impedanci. V praxi neudrží trvalý kardiostimulátor konstantní napětí v celé šířce stimulačního impulsu kvůli nízké kapacitě výstupního kondenzátoru. V takovém případě je napětí na předním okraji impulsu vyšší, než na koncovém okraji. Rozdíl mezi napětím na předním a zadním okraji impulsu přímo souvisí s množstvím náboje přeneseného z kondenzátoru:

$$U_{te} - U_{le} = \frac{Q^*}{C_{pg}}, \quad (1.4)$$

kde  $U_{te}$  je napětí předního okraje (V),  $U_{le}$  je napětí koncového okraje,  $Q^*$  je množství náboje z výstupního kondenzátoru (C) a  $C_{pg}$  je kapacita výstupního kondenzátoru (F). [2, 12]

Kardiostimulátor s konstantním proudem je navržen tak, aby zajišťoval konstantní proud i přes změnu impedance. Toho je dosaženo vysokou výstupní impedancí. Při zvý-

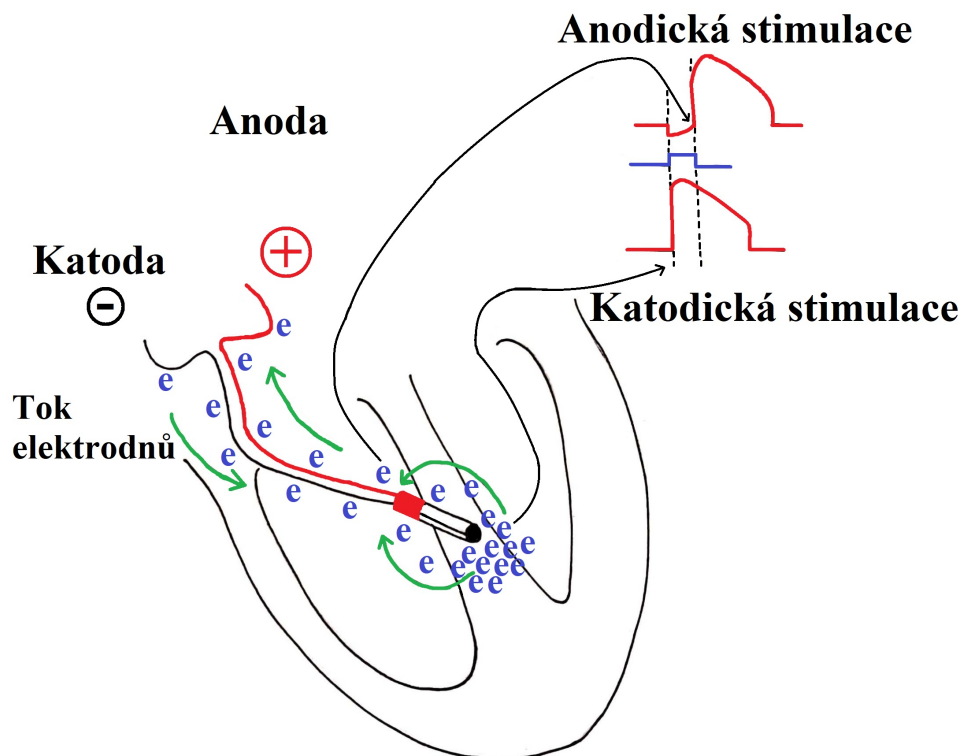
šení impedance dochází ke zvýšení napětí a tím udržení konstantní hodnoty proudu. Zvýšené napětí, které udržuje konstantní proud v kontextu stoupající impedance, je omezeno napěťovým výkonem kardiostimulátoru. Například kardiostimulátor naprogramovaný pro dodání proudu 10 mA s 5V baterií, by mohl udržovat konstantní proud 5 mA pouze tehdy, pokud impedance systému zůstane pod 500  $\Omega$ . Jakmile impedance stoupne nad 500  $\Omega$ , baterie generuje svůj maximální výdej 5 V a působí jako kardiostimulátor s konstantním napětím. [2, 12]

Stimulace konstantním proudem je využívána u většiny dočasných kardiostimulátorů. Napájecí zdroj většiny dočasných kardiostimulátorů dodává až 15 V, čímž lze zachovat konstantní proud, pro značně zvýšené hodnoty impedance. Baterie dočasných kardiostimulátorů jsou poměrně velké a mají krátkou životnost ve srovnání s bateriemi pro implantabilní kardiostimulátory. Avšak ani velikost ani délka života nejsou příliš důležitým parametrem dočasných kardiostimulátorů. [12]

### 1.2.3 Monofázický impuls

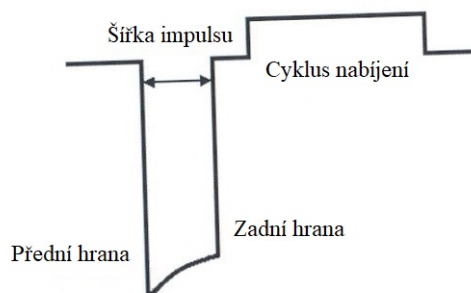
Od klinického zavedení kardiostimulace se standardně pro stimulaci myokardu používá monofázický katodický impuls. [2, 13, 19]

Katodická stimulace označuje proces, při kterém elektrony opouštějí záporný pól elektrody, zpravidla zafixovaný v myokardu. [2, 13, 15, 19]



Obrázek 1.7: Katodická a anodická stimulace. Volně podle [13].

Během katodické stimulace již, tzv. přední hrana impulsu vyvolává vznik akčního potenciálu v myokardu. Tento proces má vliv na nižší prahové hodnoty, tudíž minimální elektrolytické procesy vlivem stimulace. [13, 15, 19]



Obrázek 1.8: Výstupní stimulační impuls. Převzato z [11]

Oproti tomu při anodické stimulaci dochází k vyvolání akčního potenciálu v myokardu až na konci impulsu (tj. zadní hraně impulsu), čímž se zvyšuje stimulační práh. Také byla dokázána kratší refrakterní doba myokardu při anodické stimulaci, kdy proudění elektronů v anodě vyvolá počáteční hyperpolarizaci a myokard se rychleji zotaví a zvyšuje se teoretická možnost rizikové stimulace do T vlny (tzv. vulnerabilní fáze), která může vést k vyvolání komorové fibrilace. [2, 13, 15]

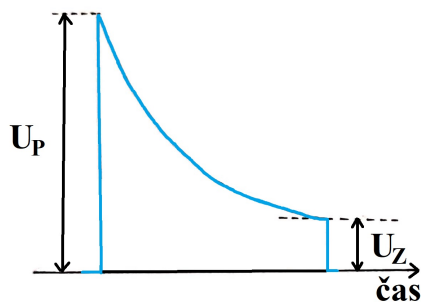
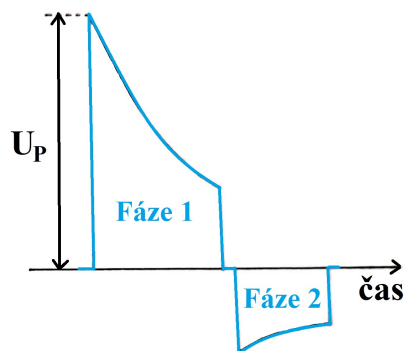
#### 1.2.4 Bifázický impuls

Bifázický impuls je oproti monofázickému v kardiostimulaci méně používaný, o čemž svědčí i malé množství publikací na toto téma. Studie [30] uvažuje bifázický stimulační impuls, který má první fázi katodickou, následovanou anodickou, přičemž katodická fáze má větší amplitudu a obě fáze mají stejnou šířku. Napěťová imbalance jednotlivých fází způsobuje přeskupení iontů v okolí stimulačního pólu elektrody a tak nedochází k hromadění náboje, které by mohlo vést k nárůstu stimulačního prahu. [30]

Ze studie [16] zabývající se anodickou stimulací vychází hypotéza, že pro relativní refrakterní fáze může být anodická stimulace účinnější. Během této periody se vlivem anodické stimulace zvýší množství sodíku, které je k dispozici pro depolarizaci, urychlí se repolarizace a zvýší se depolarizační amplituda. [16]

Bifázický impuls v oblasti elektrofyziologie je konvencí u defibrilačního impulsu. Defibrilační bifázický impuls byl vyvinut za účelem účinnější terapie a menšího šoku pro pacienta, za použití menší energie potřebné k defibrilaci. Při bifázické defibrilaci dochází při změně fáze 1 na fázi 2 ke změně polarity defibrilačních elektrod (u ICD defibrilační cívky a těla ICD). Polarita je obrácena jednoduchým přepnutím vodivých spojení uvnitř defibrilátoru, proto zadní hrana fáze 1 je vždy rovna přední hraně fáze 2. [2, 18, 19]

Na podkladě mnoha studií bylo dokázáno, že pro dosažení úspěšné defibrilace bifázickým defibrilačním impuls je zapotřebí nižší energie, než je tomu u monofázického defibrilačního impulsu. Dnes je bifázický impuls standardem prakticky pro všechny externí i implantabilní (ICD) defibrilátory. [2, 18, 19]

**Monofázický impuls ICD****Bifázický impuls ICD**

Obrázek 1.9: Průběh monofázického a bifázického defibrilačního impulsu. Volně podle [18]

U ICD má první fáze impulsu totožnou funkci jako samotný monofázický impuls, tj. depolarizuje a/nebo prodlužuje refrakterní dobu prakticky všech komorových myocytů. Funkce druhé fáze je za prvé odstranění zbytkového náboje na buňkách, které nebyly zachyceny a mohly by způsobovat opožděnou aktivaci a následnou dyssynchronizaci srdce a za druhé k odstranění náboje z buněk, které byly příliš blízko elektrodám. [2, 18]

Tento poslední bod je podkladem pro hypotézu o účinnosti bifázického kardiostimulačního impulsu. Je prokázáno, že na hrotech stimulačních elektrod se hromadí přebytečné ionty důsledkem stimulace. Tak jako u defibrilačního výboje je účelem druhé vlny impulsu odstranit přebytečný náboj. Tento princip by mohl být využit i k eliminaci nahromaděných iontů u stimulačních pólů elektrod. [17, 30]

# Kapitola 2

## Rešerše

### 2.1 Monophasic Versus Biphasic Cardiac Stimulation: Mechanism of Decreased Energy Requirements

**Autor:** K. M. Kavanagh, H. J. Duff, R. Clark, K. V. Robinson, W. R. Giles, D. G. Wyse

**Publikace:** Pacing Clin Electrophysiology, 1990 October

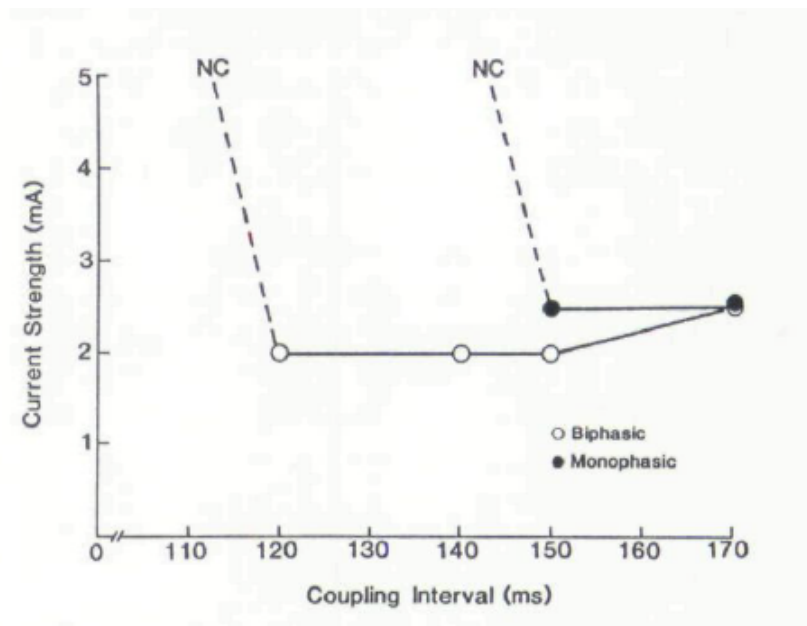
Účelem studie bylo za podmínek neúplné repolarizace porovnat srdeční stimulační účinky monofázického katodického impulsu s účinky bifázického impulsu sestávajícího z podprahové anodické fáze, po které následuje fáze katodické stimulace. Měření probíhalo in vivo při testování na psech a in vitro na buňkách králíčího srdce. Cílem studie bylo prokázat, že počáteční anodická složka bifázického impulsu hyperpolarizuje tkáň před následnou katodickou složkou stimulačního impulsu.

#### In vivo model na psech

Absolutní refrakterní perioda byla určena pro oba typy impulsu jako nejdelší interval (S1, S2) dvou pulsů jdoucích po sobě (první S1 a druhý S2), přičemž impuls S2 nevedl k tvorbě komorové odpovědi (V).

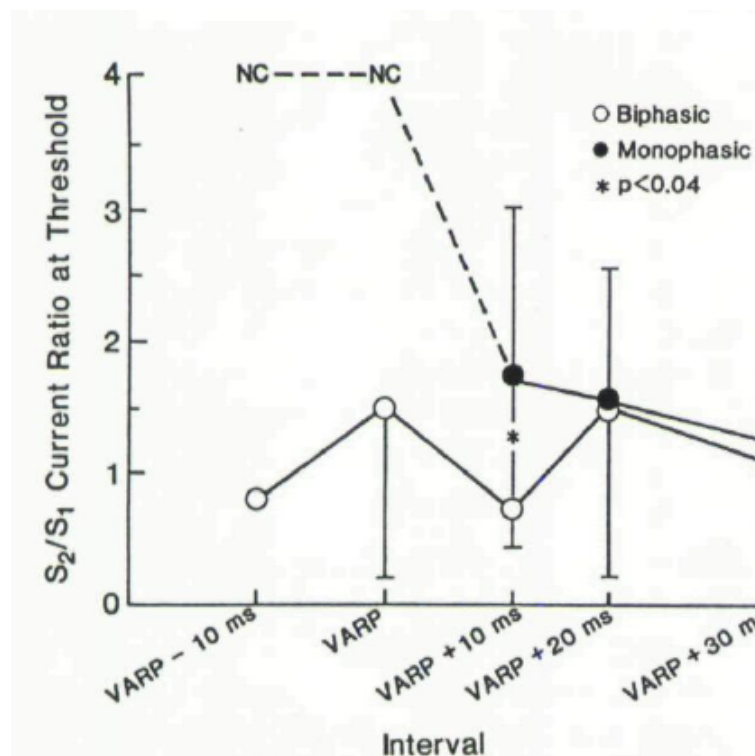
Data jednoho z 6 studovaných psů jsou zobrazena na obrázku (2.1). Absolutní refrakterní doba pro monofázický katodický impuls (S1, S2) byla 140 ms a pro bifázický impuls 110 ms. Z obrázku je dále jasné, že pro stimulaci bifázickým impulsem je zapotřebí výrazně nižší proud oproti stimulaci monofázickým impulsem.

Na obrázku (2.2). můžeme pozorovat, že při absolutní refrakterní periodě (VARP) +10 ms bylo pro stimulaci bifázickým impulsem zapotřebí menší katodický proud, než u monofázického impulsu. Kromě toho, použitím bifázického impulsu by se mohly šířit reakce



Obrázek 2.1: Graf stimulačních proudů pro jednotlivé impulsy.

na stimulaci nejen v intervalech ekvivalentních monofázickému impulsu, ale také v intervalu kratším o 10 ms než je absolutní refrakterní perioda monofázického impulsu.

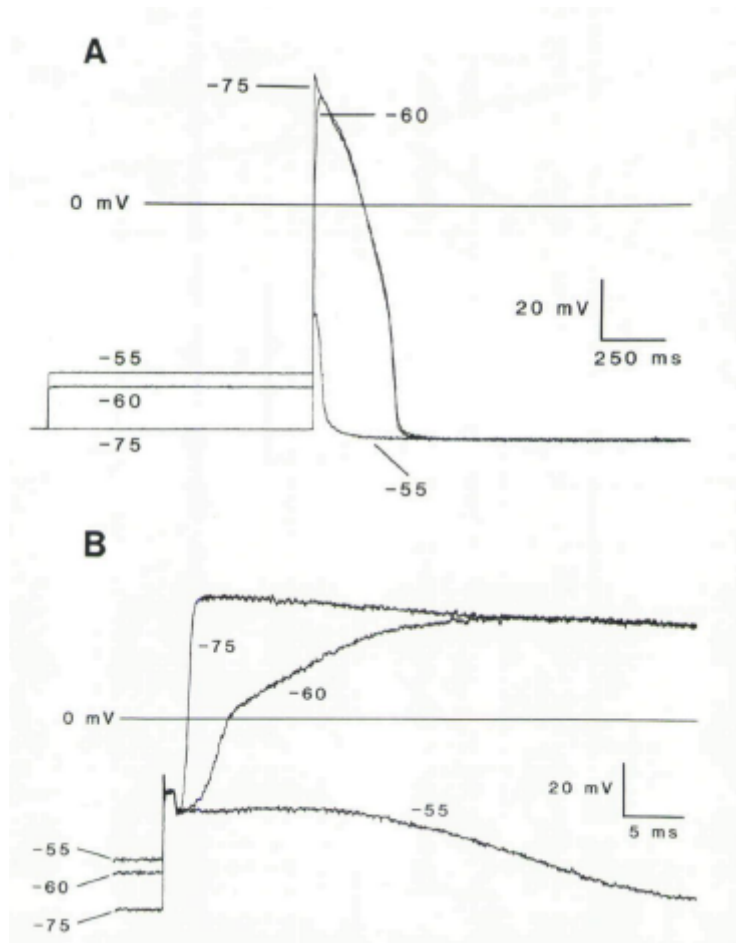


Obrázek 2.2: Stimulační prahy při různých refrakterních periodách.

Monofázická absolutní refrakterní perioda byla  $136 \pm 15$  ms v porovnání s bifázickou absolutní refrakterní periodou  $116 \pm 8$  ms.

## In vitro model na králičí buňce

Buňky s transmembránovým napětím  $-75$ ,  $-60$  a  $-55$  mV byly stimulovány konstantním proudem po dobu 1,1 s, viz obr. (2.3). Akční potenciál s normální rychlostí vzestupu a amplitudou byl získán při transmembránovém potenciálu  $-75$  mV nebo více negativním. Při  $-60$  mV byla výrazně snížena rychlost a amplituda evokovaného akčního potenciálu. Buňka s transmembránovým potenciálem  $-55$  mV po stimulaci katodickým impulsem nevyvolala odpověď.

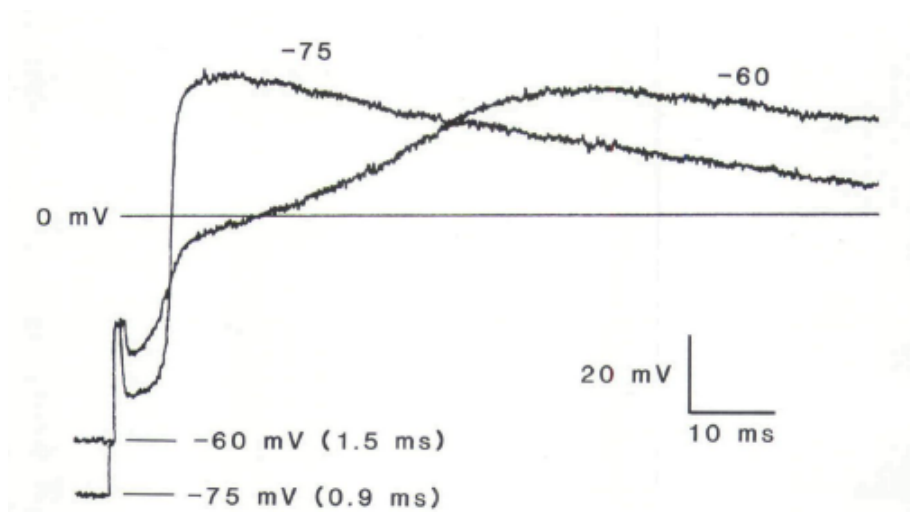


Obrázek 2.3: Efekt membránového potenciálu na myocyt králičího srdce.

Když byl transmembránový potenciál udržován na  $-60$  mV a byl použit anodický (hyperpolarizační) prepulse k přechodnému posunutí klidového potenciálu na  $-75$  mV, doba trvání následného katodického (depolarizačního) stimulu potřebného k vyvolání akčního potenciálu byla podstatně kratší (0,9 ms proti 1,5 ms) než stimulační síla potřebná k vyvolání akčního potenciálu při  $-60$  mV, viz obr. (2.4). Anodický prepulse navíc zvýšil rychlost nárůstu a amplitudu evokovaného akčního potenciálu.

Tyto výsledky lze vysvětlit na základě časově a napěťově závislé inaktivace a reaktivace přechodného zvýšeného proudu sodíkových iontů.

Výsledky studie potvrdily, že při neúplně repolarizované tkáni, způsobuje anodická část impulsu polarizaci směrem k normálnímu klidovému membránovému potenciálu, což má



Obrázek 2.4: Demonstrace efektu anodické prepulzu.

za následek rychlejší a úplnější reaktivaci sodíku. Praktickými důsledky je supratreshold s menším proudem a schopnost vyvolat kratší refrakterní periodu.

Závěrem lze říci, že bifázický impuls sestávající z podprahového anodického prepulzu, po které následuje katodový stimulační puls, který je podáván v oblasti účinné refrakterní periody, snižuje energetické nároky na excitaci komorového myokardu ve srovnání s katodickým monofázickým impulsem a zkracuje refrakterní dobu. Mechanismem těchto jevů je pravděpodobně zvýšený odtok proudu inaktivovaného sodíku indukovaný anodickým (hyperpolarizačním) impulsem.



## 2.2 Effect of Varying Pacing Waveform Shapes on Propagation and Hemodynamics in the Rabbit Heart

**Autor:** Nitish V. Thakor, PhD, Ravi Ranjan, MS, Suribhotla Rajasekhar, MS, Morton M. Mower, MD.

**Publikace:** The American Journal of Cardiology 79(6A):36-43, April 1997

N.V. Thakor provedl v roce 1997 experiment na izolovaných králičích srdcích, který ukázal, že evokovaná odpověď na bifázický stimulační impuls vede myokardem větší rychlostí ve srovnání s monofázickým katodickým impulsem. V průběhu měření byly porovnávány prahy stimulačních impulsů pro anodický, katodický a bifázický impuls. Jak autor očekával, práh bifázických impulsů se blíží prahům katodických impulsů, přičemž o něco lepší práh mají impulsy s první fází anodickou (+/-) než první fází katodickou (-/+).

<b>TABLE III</b> Stimulation Thresholds (mean $\pm$ standard deviation in volts) for Monophasic Cathodal and Anodal Pulses and Biphasic Pulses of 2–8 msec in Duration. Biphasic Pulses (especially those with initial anodal phase) Are Quite Comparable to the Cathodal Pulse as Standard				
	2 msec	4 msec	6 msec	8 msec
Anodal	3.9 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.2	2.4 $\pm$ 0.8	2.2 $\pm$ 0.4
Cathodal	2.0 $\pm$ 1.3	1.4 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.4
Biphasic (-/+)	2.5 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.6
Biphasic (+/-)	2.2 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 1.1	1.4 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5

Obrázek 2.5: Stimulační prahy pro dané šířky impulsu.

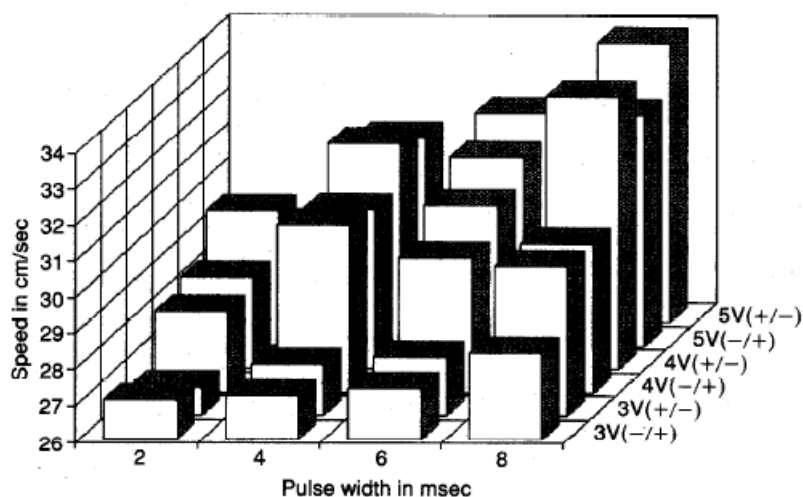
Tabulka IV. na obrázku (2.6) porovnává stimulační práh a rychlost vedení bifázického impulsu s monofázickými impulsy. Monofázický anodický impuls je spojen s rychlejším příčným a podélným vedením, ale s vyšším prahem než má katodický impuls. Bifázický impuls (+/-) zachovává zvýšenou rychlost vedení s pouze o něco vyšším prahem, než mají katodické impulsy.

<b>TABLE IV</b> Voltage Thresholds (at 2-msec pulse widths) and Speeds of Conduction of Simple Stimulating Pulses			
	Cathodal	Anodal	Biphasic (+/-)
Threshold (V at 2 msec)	2.03 $\pm$ 1.3	3.85 $\pm$ 1.5	2.15 $\pm$ 0.9
Transverse speed, cm/sec (6–9 mm, 5 V, 2 msec)	23.3 $\pm$ 2.9	31.3 $\pm$ 1.7	32.4 $\pm$ 2.1
Longitudinal speed, cm/sec (6–9 mm, 5 V, 2 msec)	49.7 $\pm$ 1.5	54.9 $\pm$ 0.7	55.2 $\pm$ 1.7
The units of measurement, place of measurement, and pulse parameters are indicated for each row.			

Obrázek 2.6: Tabulka stimulačních prahů a rychlosti vedení.

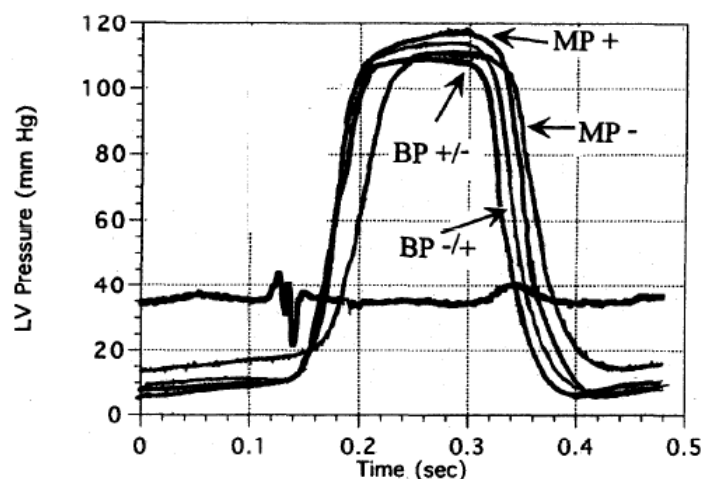
Na obrázku (2.7) jsou vyneseny rychlosti měřené mezi jednotlivými elektrodami vzdálenými 6–9 mm pro různé impulsy. Zkoušené bifázické impulsy byly v celkové délce 2–8 ms. Rychlejší vedení je spojené s delšími impulsy a vyšším napětím. Bifázické impulsy s počáteční anodickou polaritou mají lepší výsledky než s počáteční katodickou fází.

Pro porovnání, standardní monofázický katodický impuls o napětí 2 V měl v této sérii rychlost  $16 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ .



Obrázek 2.7: Graf rychlostí vedení vlivem jednotlivých impulsů.

Součástí experimentu bylo také měření intra ventrikulárního tlaku. Na obrázku (2.8) jsou vyneseny tlakové křivky produkované různými vlnami stimulačního impulsu, které jsou zarovnány vždy na počátek stimulace. Bifázický impuls s počáteční anodickou fází



Obrázek 2.8: Tlakové křivky jednotlivých impulsů.

následovanou katodickou ukazuje dřívější vývoj tlaku a při porovnání s ostatními, kratší dobu trvání tlakové vlny (zejména oproti standardnímu katodickému impulsu, který je

nejhorší v tomto ohledu). Tyto data naznačují, že bifázický impuls je spojen s výrazně silnější kontraktilní schopností.

V tabulce na obrázku (2.9) jsou vyneseny hemodynamické parametry získané z obrázku (2.7). Všechny stimulační impulsy mají lepší hodnoty než standardní katodický impuls; elektromechanické zpoždění a tlakové impulsy jsou kratší a vývoj zdvihu a vzestup rychlosti tlaku ( $dP/dt$ ) je vyšší. Tyto údaje jsou předběžný důkaz o změně kontraktility se zvýšenou rychlostí vedením, jak už bylo dříve poznamenáno. K ověření těchto dat, je zapotřebí pozorovat změny ve vedení impulsu srdcem po celou dobu stimulace srdce pomocí například MRI.

<b>TABLE V Hemodynamic Parameters Altered by Waveform Modifications</b>				
	Electromechanical Delay (msec %)	Pressure Waveform Width (msec %)	LVESP-LVEDP (mm Hg %)	DP/dt <sub>max</sub> [mm Hg/sec (%)]
Monophasic (-)	41.1 ± 1.7 (100)	226.0 ± 4.8 (100)	106.8 ± 1.5 (100)	19.4 ± 0.8 (100)
Monophasic (+)	22.8 ± 1.9 (55.4)	221.1 ± 3.0 (97.8)	117.2 ± 8.3 (109.7)	25.4 ± 0.4 (130.9)
Biphasic (-/+)	21.8 ± 1.3 (53.0)	208.5 ± 8.5 (92.2)	116.7 ± 2.6 (109.2)	25.3 ± 1.3 (130.4)
Biphasic (+/-)	21.7 ± 0.8 (52.8)	203.0 ± 9.1 (89.8)	116.1 ± 3.2 (108.7)	25.7 ± 1.2 (132.5)
Columns 1, 2, 3, and 4 show electromechanical delay, width of pressure waveform, pulse pressure, and slope of the upstroke of pressure waveforms as measured from the individual multichannel tracings such as is illustrated in Figure 5. The monophasic cathodal pulse is used as the 100% standard. LVESP, left ventricular end systolic pressure; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure.				

Obrázek 2.9: Tabulka hemodynamických parametrů pro jednotlivé impulsy.

V závěru práce autoři uvádějí, že zaznamenané změny mají pravděpodobně vztah k měnící se počáteční hladině intracelulární negativity. Dalším mechanismem těchto změn může být vyšší počet napěťových sodíkových kanálů, čímž byla zvýšena koncentrace intracelulárního vápníku.

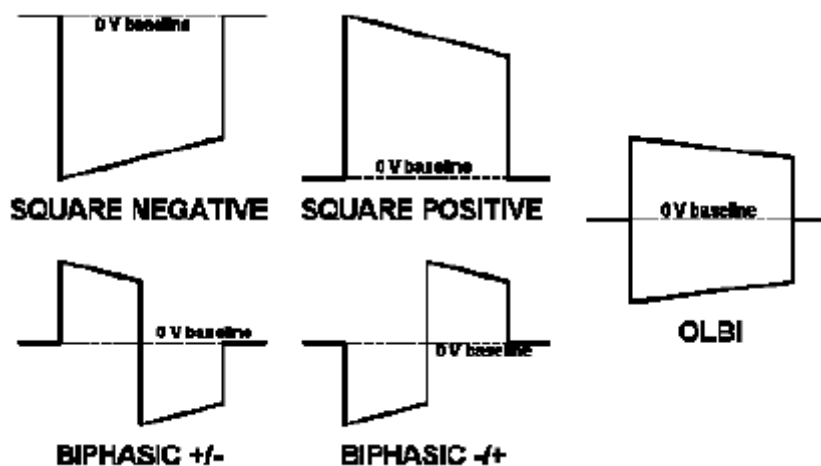
Tato zjištění vedou k zamyšlení nad použití anodických a bifázických impulsů v kardiostimulační terapii, která se snaží rozšířit elektrické vedení a/nebo kontraktilitu srdečního svalu.

## 2.3 Improvement of Interventricular Activation Time Using Biphasic Pacing Pulses at Different Sites on Right Ventricle Septal Wall

**Autor:** A. P. Ravazzi, C. Priolo, F. P. Provera, P. Diotallevi, R. Audoglio

**Publikace:** Progress Biomed Research 4:248-253, June 1999

Studie se zabývala pozorováním zúžení QRS komplexu při stimulaci pravé komory 5 různými morfologiemi stimulačního impulsu, zobrazenými na obrázku (2.10): monofázický katodický, monofázický anodický, bifázický  $+/-$ , bifázický  $-/+$  a překrývající se OLBI.



Obrázek 2.10: Morfologie použitých stimulačních impulsů.

Sledovanou skupinou bylo 18 pacientů s AV bloádou II. nebo III. stupně. Pro stimulaci jim byla zavedena dočasná stimulační elektroda do pravé komory. Vyhodnocováno bylo vždy 300 QRS komplexů získaných stimulací jednou morfologií impulsu. U 10 z 18 pacientů s QRS komplexem v rozmezí 190–240 ms, bylo pozorováno zlepšení intra-ventrikulární aktivity s 9–29% zúžením QRS komplexu s bifázickou kardiostimulací a OLBI-stimulací pravé komory oproti standardní monofázické katodické stimulaci.

Z těchto výsledků je patrné, že impulsy s anodickou složkou indukují zúžení QRS komplexu, avšak nelze dosáhnout definitivního výsledku kvůli relativně malému vzorkem pacientů.

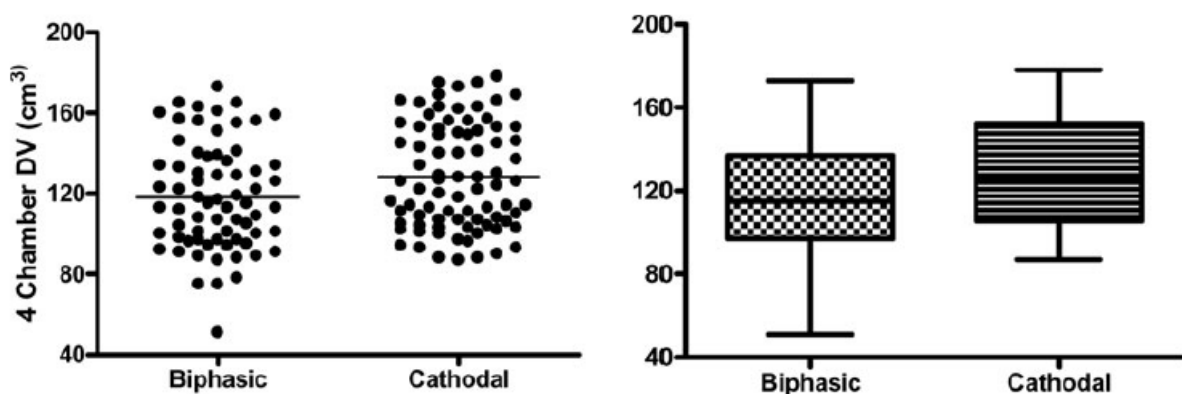
## 2.4 Comparison of Chronic Biphasic Pacing versus Cathodal Pacing of the Right Ventricle on Left Ventricular Function in Sheep after Myocardial Infarction

**Autor:** M. M. Mower, D. Hepp, R. Hall

**Publikace:** Annals of Noninvasive Electrocardiology, 16(2):111-6, April 2011

Studie se zabývala sledováním vlivu kardiostimulace bifázickým impulsem u 8 ovcí se zvětšeným srdcem, kterého bylo dosaženo uměle indikovaným rozsáhlým infarktem myokardu. Zkoumané ovce byly po dobu alespoň 3 měsíců stimulovány bifázickým nebo monofázickým katodickým impulsem. Primárním cílem bylo zjistit bezpečnost a účinnost bifázické stimulace ve srovnání s katodickou stimulací a sekundárním cílem bylo ověření nárůstu stimulačního prahu bifázického impulsu vlivem anodické složky impulsu.

Pro ověření stimulace bylo prováděno echokardiografické vyšetření v přibližně týdenních intervalech. Výsledky ukázaly, že katodická stimulace neměla na ovce, respektive na myokard ovcí po infarktu žádný vliv. Naproti tomu bifázická stimulace vyvolala zlepšení několika srdečních parametrů ve srovnání s katodickou stimulací. Byla pozorována remodelace srdce se snížením komorového objemu o 6,4–8,1 % vlivem bifázické kardiostimulace, která je znázorněna na obrázku (2.11).



Obrázek 2.11: Grafy změn objemů komor vlivem monofázické a bifázické stimulace.

Potvrzení, že anodická složka bifázického impulsu nevede k postupnému růstu prahu a ani bifázický impuls jako takový nemá žádné škodlivé účinky, vede autory k závěru, že bifázický impuls zavedený do stimulační terapie může přinést mnoho prospěšných účinků jako je jimi prokázána remodelace srdce po infarktu.

## 2.5 Závěr rešerše

Ze studie publikovaných článků vyplývá závěr, že pouhé minimum článků z oblasti kardiostimulační techniky se zabývá polaritou, respektive tvarem stimulačního impulsu a jeho vlivem na myokard. Převážná většina studií pochází z devadesátých let dvacátého století a v moderní kardiostimulační technice a medicíně není téma aplikujícího impulsu příliš zkoumané.

Bifázická stimulace byla zkoumána především pro její bezpečnost aplikace na myokard, vzhledem k anodické složce impulsu, která má vysoký stimulační práh a vliv na tvorbu arytmií, jak bylo zjištěno už v dřívějších studiích. Ze studií jasně vyplývá, že nejenže je bifázická kardiostimulace bezpečná, ukazuje se, že může být prospěšná především v resynchronizační terapii, kde aplikace bifázického stimulačního impulsu vede k rychlejší repolarizaci a následné remodelaci srdce.

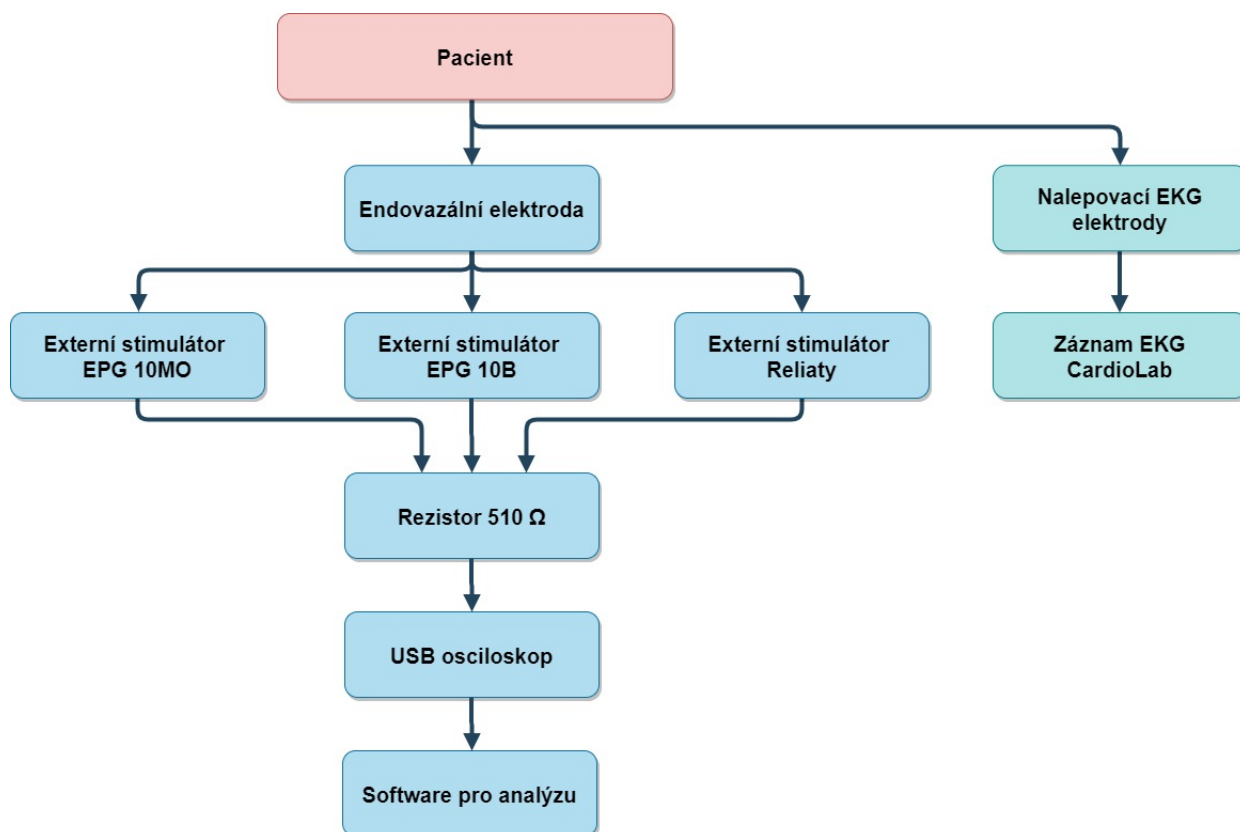
Z teorie je známo, že čím negativnější klidový membránový buňka má, tím nižší je energie je schopna vyvolat akční potenciál. Důležitým faktorem je časově a napětově závislý zpětný tok sodíkových iontů. Dokonalější a rychlejší reaktivace proudu sodíkových iontů bylo dosaženo aplikací anodického impulsu jako první fáze biázického impulsu. Pro následnou katodickou fázi bifázického impulsu byl k dispozici větší počet sodíkových iontů. Praktickým důsledkem je efektivní stimulace menším proudem při bifázické stimulaci oproti standardní monofázické katodické stimulaci. Vzhledem k výsledkům výše zmíněných studií je potřeba si uvědomit a poukázat na to, že impuls používaný v kardiostimulačních zařízeních se od prvního uvedení do klinické praxe téměř nezkoumá, i když studie naznačují, že bifázické impulsy by mohly přinést i lepší benefity a účinky.

K definování úlohy bifázického tvaru impulsu je zapotřebí více studií stimulace v srdeční elektrofyziologii. Je možné, že se s bifázickým průběhem impulsu zlepší stimulační účinnost, jaká byla dosažena během evoluce defibrilační terapie od monofázické po bifázickou křivku.

## Kapitola 3

### Praktická část

Cílem práce je zhodnocení efektivity kardiostimulace bifázickým impulsem. K hodnocení efektivity je zapotřebí naměřit parametry bifázické stimulace ve srovnání s monofázickou stimulací a následně data zpracovat pro konečnou analýzu výsledků. Pro hodnocení efektivity v co nejrealističtějších podmínkách, je zvolena metoda měření stimulačních parametrů in vivo – na myokardu lidského srdce v průběhu výkonu implantace kardiostimulátoru. Pro realizaci měření je nejprve nutné sestavit měřicí řetězec.



Obrázek 3.1: Návrh měřicího řetězce.

Stimulační práh je měřen jako minimální hodnota stimulačního impulsu, která stabilně

vyvolává depolarizaci myokardu. Účinnost stimulace se ověřuje na kontinuálně se nahrávající EKG křivce. Podle toho je navržen měřicí řetězec.

Navrhovaný měřicí řetězec vychází ze standardního postupu ověřování stimulačních parametrů během výkonu implantace kardiostimulátoru nebo ICD. Pro přesné odečítání stimulačních prahů z externích stimulátorů je do řetězce zařazen USB osciloskop a rezistor, který simuluje impedanci elektrody.

## 3.1 Zařízení pro měření stimulačních parametrů

### 3.1.1 Stimulační elektrody

Pro měření bylo použito několik typů endovazálních aktivních elektrod, určených pro implantaci do pravé komory. Konkrétní typ elektrody byl vybrán vždy v závislosti na výrobci implantovaného kardiostimulátoru. Elektrody, které byly v této diplomové práci použity, jsou uvedeny v následující tabulce (3.1).

Tabulka 3.1: Parametry endovazálních elektrod. Hodnoty převzaty z [9, 29, 32, 33]

Výrobce	Typ elektrody	Vzdálenost tip–ring (mm)	Povrch tipu (mm <sup>2</sup> )	Povrch ringu (mm <sup>2</sup> )	Délka tipu (mm)
Medtronic	CapSureFix Novus MRI 5076	10,0	4,2	22,0	1,8
Boston Scientific	Ingevity MRI 7742	10,7	4,5	20,0	1,8
St. Jude Medical	Tensril 2088TC	10,0	6,9	16,0	2,0
Biotronik	Solia S 60	10,0	4,5	17,4	1,8

### 3.1.2 Externí stimulátory

#### Reliaty

Pro měření bylo použito několik typů endovazálních aktivních elektrod, určených pro implantaci do pravé komory. Konkrétní typ elektrody byl vybrán vždy v závislosti na výrobci implantovaného kardiostimulátoru. Elektrody, které byly v této diplomové práci použity, jsou uvedeny v následující tabulce.

Zařízení umožňuje měření amplitudy vlastní srdeční aktivity, impedance elektrod a stimulační práh. V reálném čase zobrazuje intrakardiální elektrogram (IEGM) s markery označujícími stimulovaný a spontánní QRS komplex. Externí stimulátor Reliaty používá pro stimulaci srdce klasický monofázický katodický impuls a je napěťovým zdrojem. [28]





Obrázek 3.2: Externí stimulator Reliaty Biotronik. Převzato z [28].

### EPG 10MO

Externí jedno dutinový kardiostimulátor EPG 10MO od firmy Mediatrade generuje monofázické katodické impulsy s konstantním proudem.



Obrázek 3.3: Externí stimulator EPG 10MO Mediatrade. Převzato z [27].

Přístroj umožňuje měřit amplitudu vlastní srdeční akce a stimulační práh. Tyto hodnoty se odečítají z aretačních koleček umístěných na samotném zařízení.

### EPG 10B

Jedno dutinový externí kardiostimulátor EPG 10B od firmy Mediatrade stejně jako předchozí typ EPG 10MO je určen k dočasné kardiostimulaci. Na rozdíl od předešlého typu využívá pro stimulaci srdce bifázický impuls a je na českém trhu jediným stimulačním přístrojem s bifázickým impulsem. [27]

První fáze impulsu je záporná o amplitudě  $N$  (mA), která odpovídá nastavené amplitudě na stimulatoru a druhá fáze je kladná a má amplitudu  $\frac{N}{e}$  (mA), kde  $e$  je eulerovo číslo. Toto nastavení poměrů amplitud jednotlivých fází impulsu je kompromis mezi monofázickým impulsem a bifázickým impulsem se souhlasnými amplitudami jednotlivých fází. [34]

Externí kardiostimulátor EPG 10B je generátorem konstantního proudu. Na přístroji lze odečítat hodnoty amplitudy vlastní srdeční akce a hodnoty stimulačního prahu. Tyto hodnoty se odečítají z aretačních koleček umístěných na samotném zařízení. [27]



Obrázek 3.4: Externí stimulátor EPG 10B. Převzato z [27].

Jak uvádí výrobce, toto zařízení by mělo být k pacientovi šetrnější vlivem nižšího proudu potřebného k účinné stimulaci myokardu. [27]

### 3.2 Žádost etické komise o realizaci měření

Navrhované měření bylo realizováno na operačním sále během invazivního výkonu. Bylo proto nutné nejprve sepsat a podat žádost na etickou komisi Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, kde měření probíhalo na II. interní klinice kardiologie a angiologie. Žádost a její vyrozumění je uvedeno v Příloze II na straně 59. Součástí žádosti je protokol měření, který uvádí, jaká data jsou o pacientovi zaznamenávána. Aby bylo měření kompletně legislativně podloženo, byl vytvořen informovaný souhlas, který dostal každý pacient před výkonem k prostudování a podepsání, v případě souhlasu s provedením měření.

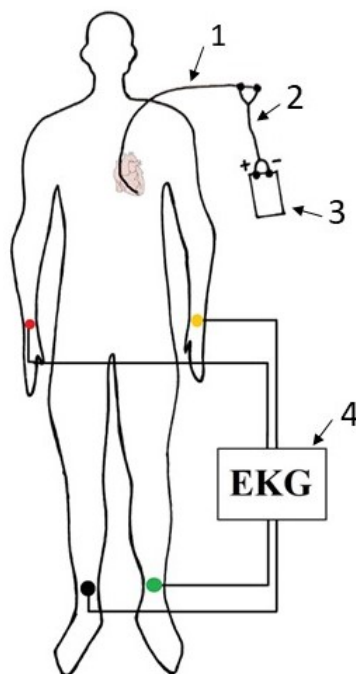
Všechny použité přístroje a zařízení, která byla v průběhu měření v přímém kontaktu s pacientem, jsou zdravotnickými prostředky a splňují požadavky dle české legislativy.

### 3.3 Průběh měření

Měření bylo realizováno na implantačním sále II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze (budova A12b, 1. patro – pracoviště pro diagnostiku a léčbu poruch srdečního rytmu), na který pacienti přišlo k plánované implantaci trvalého kardiostimulátoru, dle standardních postupů kliniky.

Protože stimulační práh se v akutní fázi implantace elektrody mění, byla na začátku výkonu provedena randomizaci pořadí použitých externích kardiostimulátorů. Do protokolu měření byly zapsány výsledky randomizace, informace o pacientovi (věk, rok narození, onemocnění) a anonymizované ID údaje pacienta, pod kterými byla data uchována pro další zpracování.

Po zavedení stimulační elektrody (1) do endokardu septa pravé komory, byla ověřena správnost pozice pod rentgenem a elektroda byla zafixována. Na elektrodu byly připojeny stimulační vodiče (2) v bipolární konfiguraci a jejich opačné konce byly připojeny do zdírek externího kardiostimulátoru (3). Následovalo měření stimulačních prahů.



Obrázek 3.5: Schéma zapojení externího stimulátoru.

Stimulační práh byl měřen postupným snižováním amplitudy impulsu. Odezva na stimulaci byla sledována na kontinuálně nahrávaném elektrokardiogramu na přístroji CardioLab (4). Při takovém nastavení amplitudy impulsu, kdy stimulace nebyla účinná, což se na EKG projeví vynecháním QRS komplexu po stimulačním „spike“, bylo měření ukončeno. To znamená, že se již neměnila nastavená hodnota aretačního kolečka pro amplitudu impulsu.



Obrázek 3.6: Schéma EKG křivky v průběhu měření stimulačního prahu.

Stejným postupem byla měřena hodnota stimulačního prahu všemi třemi externími stimulátory při šířkách stimulačního impulsu 0,2 ms; 0,5 ms a 1 ms. Hodnota elektrické impedance zafixované stimulační elektrody byla odečtena z přístroje Reliaty při stimulaci 10 V a šířce impulsu 1 ms.

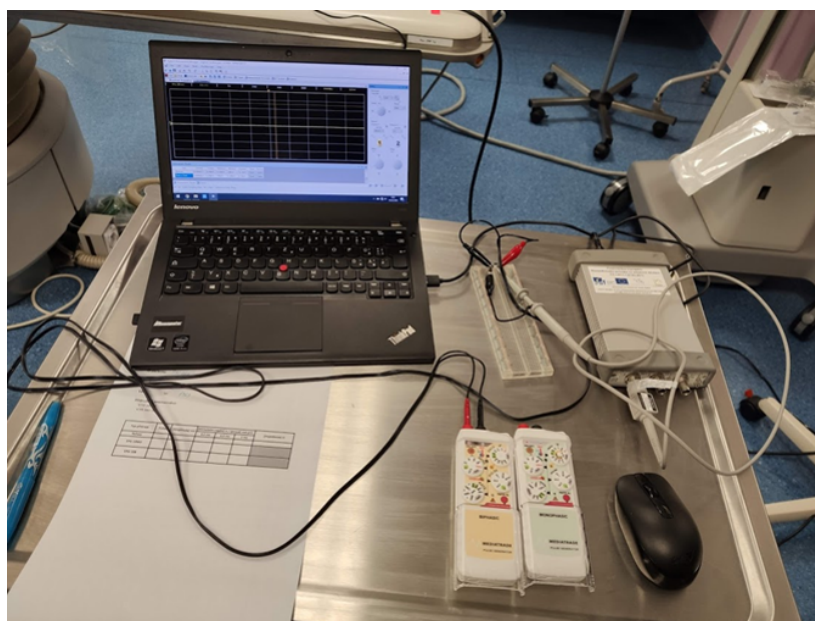
### 3.3.1 Odečítání stimulačních parametrů

V průběhu měření prvních pacientů se vyskytlo několik problémů s odečítáním amplitudy impulsu ze stimulátorů firmy Mediatrade. Pro tyto nedostatky nebylo možné měření dokončit a bylo zapotřebí změnit postup odečítání stimulačních parametrů z přístrojů Mediatrade. Pro nastavení amplitudy stimulačního impulsu je na stimulátoru EPG 10MO i EPG 10B aretační kolečko, které ale nemá pro účely této diplomové práce dostatečně přesně vyznačenou číselnou stupnici.



Obrázek 3.7: Přístroj Stimtester EPG 2 Mediatrade pro BTK.

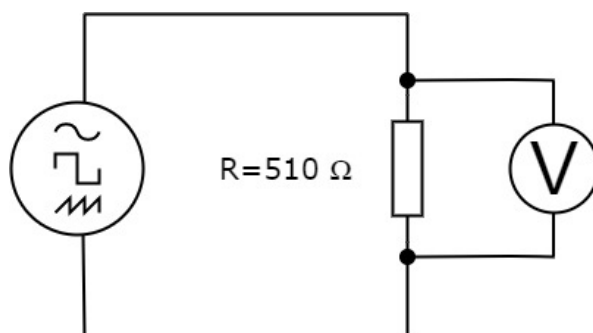
Pro odečítání přesné amplitudy stimulačního impulsu byl zapůjčen od firmy Mediatrade přístroj Stimtester EPG 2 – typ ST 2, který se používá pro periodické bezpečnostní technické kontroly (PBTK) externích stimulátorů Mediatrade.



Obrázek 3.8: Fotografie z měření stimulačního prahu na implantačním sále.

Na externí stimulátory Mediatrade byl připojen Stimtester, který zobrazoval aktuálně nastavenou hodnotu na stimulátoru. Při testování Stimtesteru bylo zjištěno, že přístroj nedetekuje impulsy o nižší amplitudě než 0,4 mA. Proto nebyla ani tato varianta odečítání stimulačních prahů vhodná.

Pro nedostatečně spolehlivé předchozí metody analýzy amplitudy impulsu byl do měřicí soustavy připojen USB osciloskop. Software osciloskopu Agilent Measurement Manager 2.2 byl nainstalován na notebooku, který byl v průběhu měření bateriově napájený a nebyl zapojený do elektrické sítě na operačním sále. Protože osciloskop není zdravotnický prostředek a při testování elektrické bezpečnosti nesplňoval požadavky na elektrickou bezpečnost (překročení povoleného unikajícího proudu přístupnou částí), nemohl být připojen na přímo do soustavy pacient – elektroda – stimulátor.



Obrázek 3.9: Schéma měřícího řetězce soustavy stimulátor – osciloskop.

Měření stimulačních prahů probíhalo tak, jak je popsáno v kapitole (3.3). Každý externí stimulátor byl po nalezení stimulačního prahu odpojen ze stimulačních vodičů připojených na elektrodě. Stimulátor zůstal po odpojení zapnutý a bylo ponecháno nastavení stimulačních parametrů. Stimulátor byl připojen na stimulační vodiče, které byly přes rezistor  $R$  o hodnotě  $510 \, \Omega$  připojeny do USB osciloskopu. Na osciloskopu byl zachycen průběh stimulačního impulsu. Průběh impulsu byl uložen pro následnou analýzu stimulačního prahu.

### 3.3.2 Předzpracování dat

Průběhy stimulačních impulsů byly nejprve předzpracovány a analyzovány v prostředí Matlab.

Signál impulsu generovaný osciloskopem byl filtrován funkcí *filtfilt(b, a, x)*. Z filtrovaného signálu pak byla určena maximální amplituda napětí pro monofázický impuls a maximální a minimální amplituda napětí pro bifázický impuls.

Z důvodu, že vztah mezi stimulačním napětím a šířkou impulsu není lineární, byly naměřené amplitudy stimulačních impulsů přepočteny na energii a náboj dodaný stimulačním impulsem. Pro přepočet stimulačních parametrů na energii byl použit vztah:

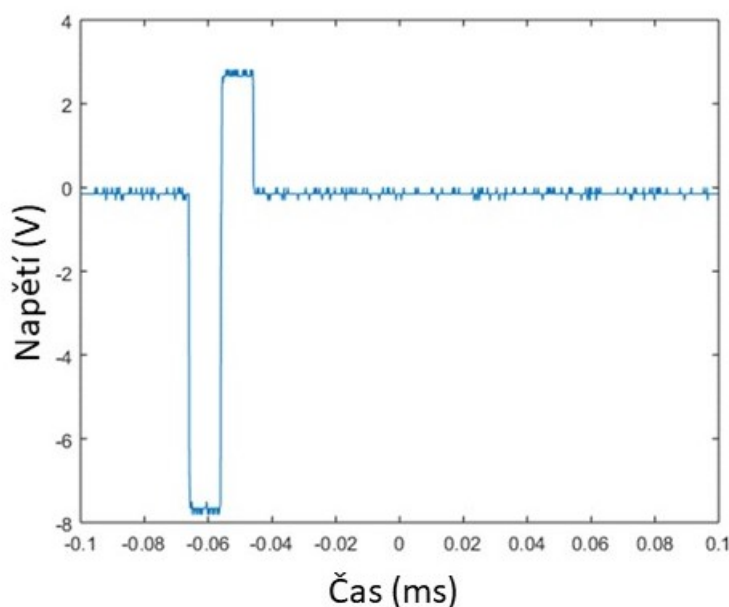
$$E_P = \frac{U_P^2}{R_R} \cdot t, \quad (3.1)$$

kde  $E_P$  je energie stimulačního impulsu (mJ),  $U_P$  je výstupní napětí impulsu (V),  $t$  je šířka impulsu (ms) a  $R_R$  je odpor rezistoru ( $\Omega$ ).

Pro přepočet stimulačního impulsu na dodaný náboj byl použit vztah:

$$Q_P = \frac{U_P}{R_R} \cdot t, \quad (3.2)$$

kde  $Q_P$  je náboj stimulačního impulsu (mC),  $U_P$  je výstupní napětí impulsu (V),  $I_P$  je výstupní proud (mA),  $t$  je šířka impulsu (ms) a  $R_R$  je odpor rezistoru ( $\Omega$ ).



Obrázek 3.10: Průběh bifázického impulsu

## 3.4 Výsledky

Analýza dat byla zaměřena na komparativní srovnání externích stimulátorů EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty na základě měření stimulačních prahů. V této kapitole jsou prezentovány výsledky dodané energie a náboje, které vycházejí z naměřených stimulačních prahů danými stimulátory.

### 3.4.1 Popis výběrového souboru

Soubor dat je tvořen 16 pacienty ve věkovém rozmezí 57–83 let, z toho je 12,5 % žen a 87,5 % mužů. Pacientům byl testován stimulační práh třemi přístroji EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty při třech šířkách impulsu 0,2 ms, 0,5 ms a 1,0 ms. Stimulační prahy byly měřeny na čtyřech typech implantabilních endovazálních elektrodách: Ingevity MRI Boston Scientific (25 %), Tendril STS St. Jude Medical (25 %), Solia ProMRI Biotronik (31,25 %) a CapSureFix Novus MRI SureScan Medtronic (18,75 %). Rozložení jednotlivých elektrod vychází z typu implantabilního kardiostimulátoru, který byl pacientovi indikován. Zastoupení jednotlivých elektrod nebylo určeno touto diplomovou prací.

Statistická analýza dat byla provedena v software Microsoft Excel 2013 a SigmaPlot14.

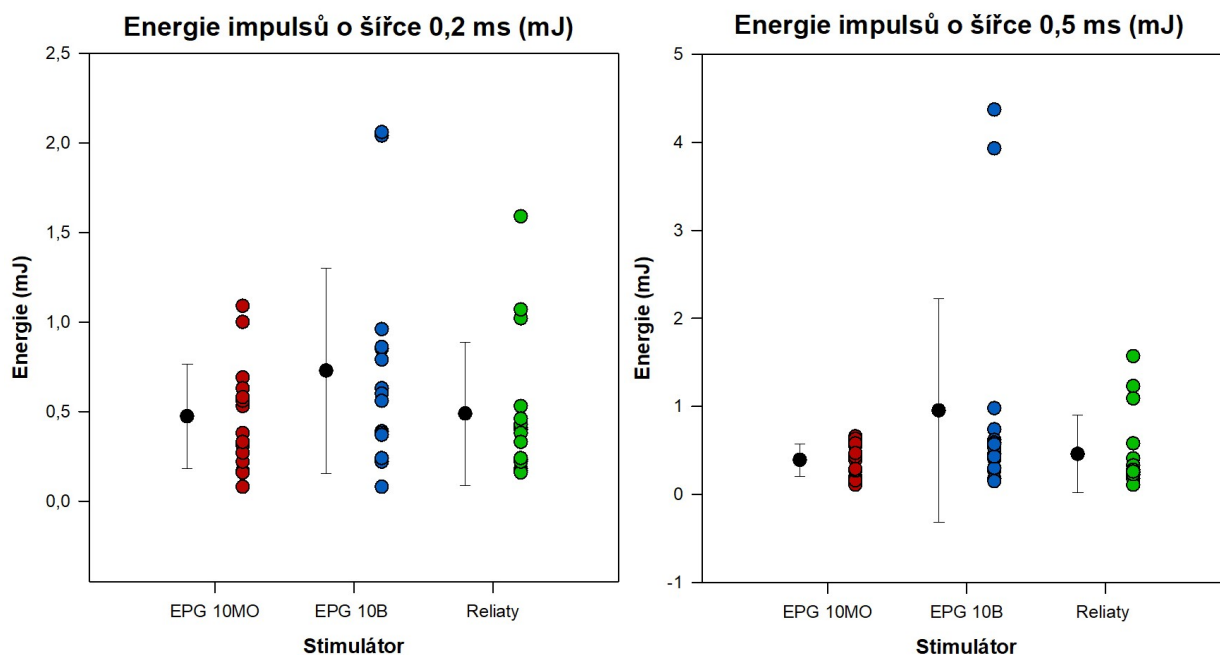
### 3.4.2 Výsledky dodané energie

Vypočtené hodnoty energií, které vycházejí z naměřených prahů stimulačních impulsů stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty, jsou prezentovány deskriptivní statistikou v tabulce (3.2).

Tabulka 3.2: Deskriptivní statistika energií dodaného impulsu stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty.

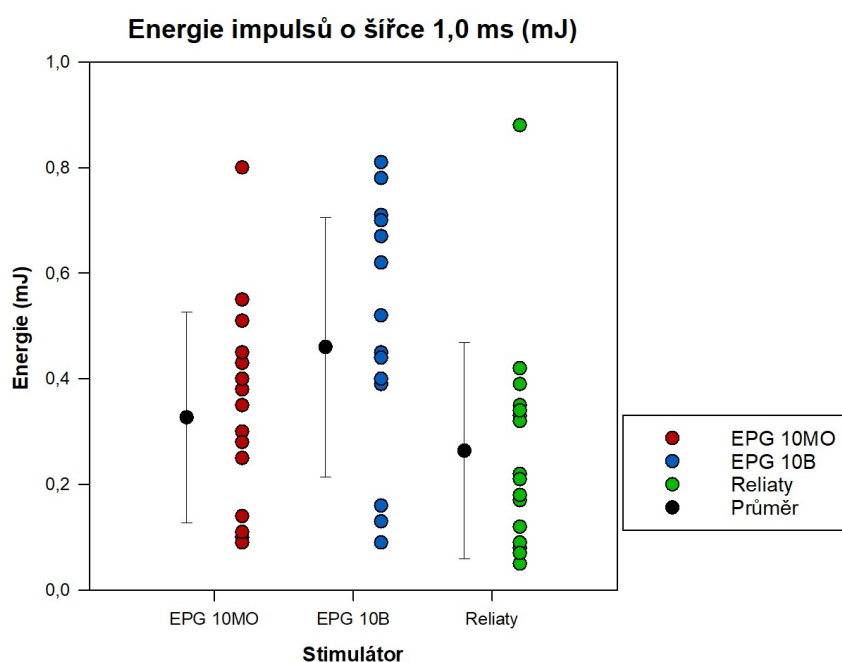
Stimulátor	Šířka im- pulsu (ms)	průměr (mJ)	medián (mJ)	směrodatná odchylka (mJ)	rozsah (mJ)	min (mJ)	max (mJ)	rozptyl (mJ)
EPG 10MO	0,2	0,47	0,45	0,29	1,01	0,08	1,09	0,09
	0,5	0,39	0,41	0,18	0,55	0,11	0,66	0,03
	1,0	0,33	0,32	0,20	0,71	0,09	0,80	0,04
EPG 10B	0,2	0,73	0,61	0,57	1,98	0,08	2,06	0,33
	0,5	0,95	0,55	1,27	4,22	0,15	4,37	1,61
	1,0	0,46	0,45	0,24	0,72	0,09	0,81	0,06
Reliaty	0,2	0,49	0,39	0,40	1,43	0,16	1,59	0,16
	0,5	0,46	0,26	0,44	1,46	0,11	1,57	0,19
	1,0	0,26	0,22	0,21	0,83	0,05	0,88	0,04

Na grafech 3.11a–3.11c jsou zobrazeny vypočtené energie všech 16 pacientů pro všechny měřené šířky stimulačních impulsů 0,2 ms, 0,5 ms a 1,0 ms.



(a) Rozložení energií impulsů o šířce 0,2 ms

(b) Rozložení energií impulsů o šířce 0,5 ms



(c) Rozložení energií impulsů o šířce 1,0 ms

Obrázek 3.11: Rozložení energií impulsů pro stimulatory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty.

Pro testování normality dat energie byl použit Shapiro-Wilkův test, který je určen pro malé výběry ( $\leq 50$ ). Test byl prováděn na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ .

$H_0$  : Data pocházejí z normálního rozdělení.

$H_1$  : Data nepocházejí z normálního rozdělení.



Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $W$  vrací hodnotu Shapiro-Wilkova testu. Normální rozdělení bylo testováno pro každou skupinu impulsů a přístroj zvlášť. Výsledek Shapiro-Wilkova testu je uveden v tabulce (3.3).

Tabulka 3.3: Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro externí stimulatory.

Stimulátor	Šířka impulsu (ms)	$P$	$W$	$P < 0,05$
EPG 10MO	0,2	0,243	0,930	Ne
	0,5	0,336	0,939	Ne
	1,0	0,222	0,927	Ne
EPG 10MO	0,2	0,003	0,803	Ano
	0,5	<0,001	0,570	Ano
	1,0	0,170	0,920	Ne
EPG 10MO	0,2	0,001	0,759	Ano
	0,5	<0,001	0,719	Ano
	1,0	0,006	0,823	Ano

Výsledek Shapiro-Wilkova testu určený  $P$  hodnotou, která je pro přístroje EPG 10MO a EPG 10B celkem u pěti skupin dat menší než hladina významnosti 0,05, poukazuje na porušení normality dat v těchto dvou skupinách stimulatorů. Vzhledem k tomu je zamítnuta nulová hypotéza  $H_0$  a je přijata hypotéza  $H_1$ . Z důvod, že data nemají normální rozdělení je zapotřebí v následující analýze aplikovat neparametrické statistické metody. [33] [32]

Pro testování hypotézy, zda se dodané energie jednotlivými stimulatory od sebe liší, byl použit Kruskal-Wallisův test, jako neparametrická ANOVA nezávislých proměnných. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ .

$H_0$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů není statisticky významný rozdíl.

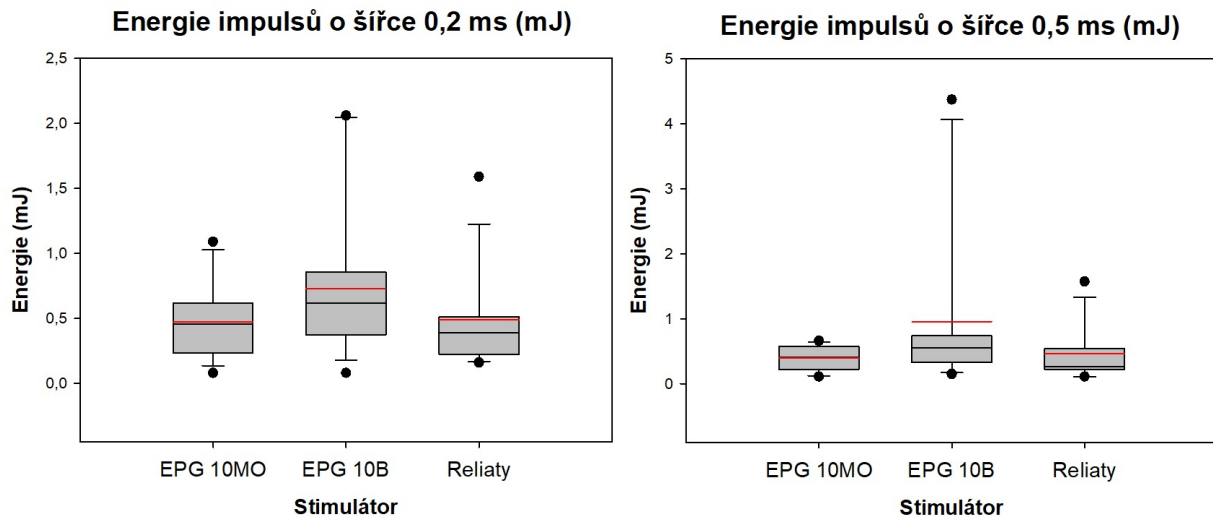
$H_1$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů je statisticky významný rozdíl.

Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $K$  vrací hodnotu Kruskal-Wallisova testu. Výsledek Kruskal-Wallisova testu je uveden v tabulce (3.4).

Tabulka 3.4: Výsledky Kruskal-Wallisova testu pro šířky impulsu.

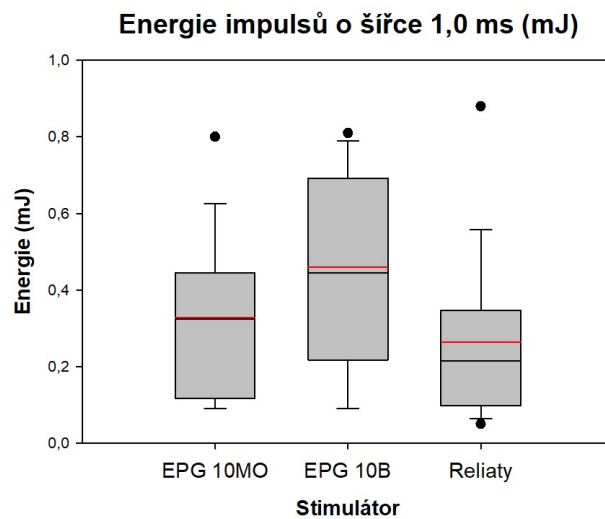
Šířka impulsu (ms)	$K$	$P$	$P < 0,05$
0,2	2,869	0,238	Ne
0,5	4,763	0,092	Ne
1,0	6,956	0,031	Ano

Z výsledků v tabulce (3.4) je patrné, že pouze u skupiny impulsů o šířce 1 ms, je parametr  $P < 0,05$  a proto je zde nulová hypotéza zamítnuta a je přijata alternativní hypotéza. Z toho vyplývá, že rozdíly mediánů mezi skupinami přístrojů jsou při šířce impulsu 1 ms vyšší, než by se očekávalo náhodou. Mezi daty dodané energie přístroji EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty při šířce impulsu 1 ms existuje statisticky významný rozdíl.



(a) Krabicový graf energií impulsů 0,2 ms

(b) Krabicový graf energií impulsů 0,5 ms



(c) Krabicový graf energií impulsů 1,0 ms

Obrázek 3.12: Krabicové grafy energií stimulačních impulsů naměřených stimulátory.

Výsledky Kruskal-Wallisova testu jsou vyobrazeny na grafech (3.12a) až (3.12c). V zobrazovaných krabicových grafech reprezentujících rozložení energií příslušných měření EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty se vyskytují odlehlá pozorování. Odlehlá pozorování v těchto případech však nevyjadřují chyby měření, které by zkreslovaly statistické výsledky. Odlehlé hodnoty naměřených energií vypovídají o vyšším stimulačním prahu, a proto nebyly tyto hodnoty před dalším statistickým zpracováním odstraněny. Medián je v grafu reprezentovaný černou čarou uvnitř krabice. Z polohy mediánu vyplývá, že data nejsou symetricky

rozložena. Z grafů je také na první pohled zřejmé, že největší rozptyl hodnot daný velikostí krabice (dolní čára krabice představuje dolní kvartil (25%) a horní čára krabice horní kvartil (75%)) má přístroje EPG 10B. Především pro šířku impulsu 0,2 ms a 1,0 ms je krabice Box-Plotu výrazně delší.

K posouzení síly závislosti mezi dodanými energiemi přístroji EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty při šířce impulsu 1,0 ms, byl použit Post hoc Turkey test mnohonásobného porovnání. Test byl prováděn na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ .

$H_0$  : Střední hodnoty porovnávaných skupin se neliší.

$H_1$  : Střední hodnoty porovnávaných skupin se liší.

Výsledek Turkeyova testu je uveden v tabulce (3.5).

Tabulka 3.5: Výsledky Turkeyova testu pro porovnávané skupiny stimulatorů.

Porovnávané skupiny	$P$	$P < 0,05$
EPG 10MO vs. Reliaty	0,499	Ne
EPG 10MO vs. EPG 10B	0,290	Ne
EPG 10B vs. Reliaty	0,023	Ano

Z tabulky je patrné, že  $P < 0,05$  pro porovnávané stimulatory EPG 10B a Reliaty. Z toho vyplývá, že mezi těmito stimulatory je statisticky významný rozdíl dodané energie při šířce impulsu 1,0 ms.

Pro analýzu všech dat energií získaných jedním přístrojem byly pro každého pacienta vytvořeny bodové grafy se spojnicí trendu. Do grafu byly vždy vyneseny hodnoty získané jedním typem přístroje při všech třech šířkách stimulačního impulsu. Tak bylo získáno 16 grafů pro každý přístroj. Vzhledem k malému počtu dat byly body proloženy lineární spojnicí trendu. Společně s rovnicemi spojnice trendu byly získány koeficienty determinace.

Koeficienty determinace  $R^2$  jednotlivých rovnic byly testovány na normalitu Shapiro-Wilkovým testem. Test byl prováděn na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Data pocházejí z normálního rozdělení.

$H_1$  : Data nepocházejí z normálního rozdělení.

Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $W$  vrací hodnotu Shapiro-Wilkova testu. Normální rozdělení bylo testováno pro každou skupinu impulsů a přístroj zvlášť. Výsledek Shapiro-Wilkova testu je uveden v tabulce (3.6).

Z výsledků Shapiro-Wilkova testu vyplývá, že koeficienty determinace nemají pro stimulator EPG 10MO a EPG 10B normální rozdělení.

Tabulka 3.6: Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro koeficienty determinace.

Stimulátor	$P$	$W$	$P < 0,05$
EPG 10MO	0,002	0,782	Ano
EPG 10B	0,003	0,803	Ano
Reliaty	0,055	0,889	Ne

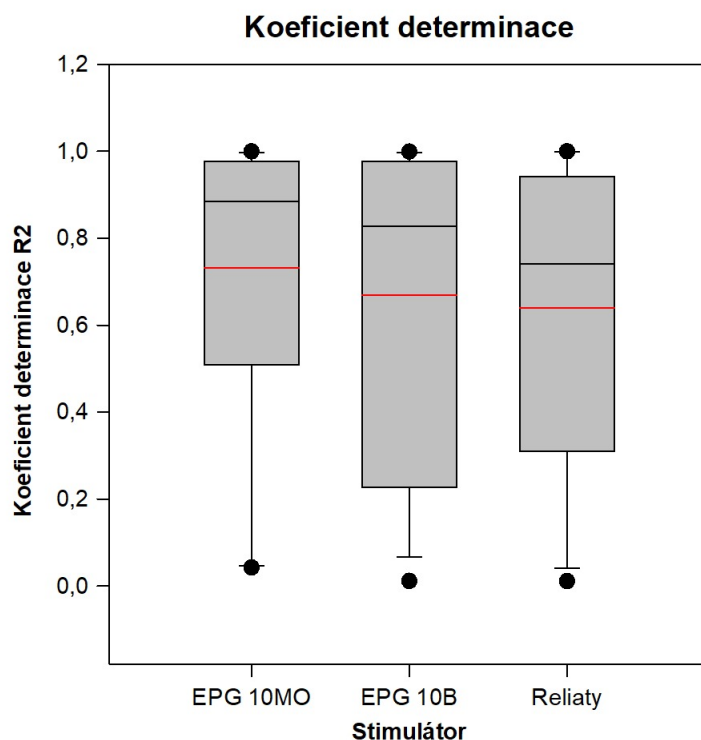
Proto byl pro testování hypotéz vybrán neparametrický Kruskal-Wallisův test, jako neparametrická ANOVA nezávislých proměnných. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů není statisticky významný rozdíl.

$H_1$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů je statisticky významný rozdíl.

Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $W$  vrací hodnotu Kruskal-Wallisova testu.

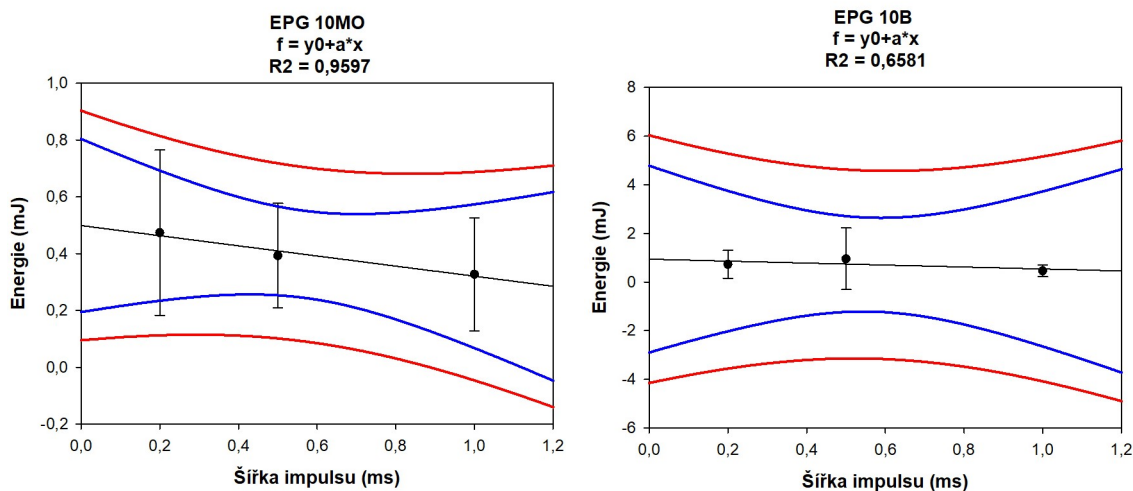
Výsledek Kruskal-Wallisova testu daný parametrem  $P = 0,698$ , rozhoduje o přijetí nulové hypotézy. Nutno tedy říct, že mezi mediány jednotlivých skupin není statisticky významný rozdíl. Výsledky Kruskla-Wallisova testu jsou zobrazeny na grafu (3.13).



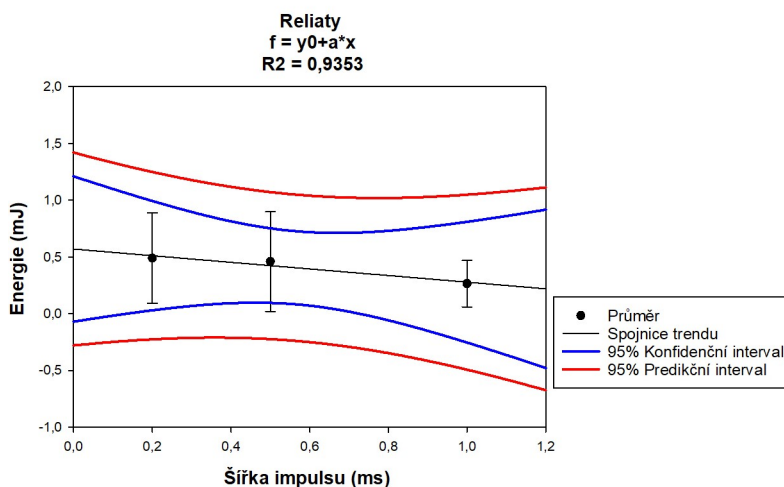
Obrázek 3.13: Krabicové grafy koeficientů determinace pro energie naměřené stimulátory EPG10, EPG 10B, Reliaty.

Z krabicového grafu je na první pohled patrné, že koeficienty determinace nemají normální rozložení. Mediány (černá čára uvnitř grafu) je výrazně posunuta k hornímu kvartilu. Soubor dat koeficientů determinace je záporně zešikmen.

Grafy na obrázku 3.14 komplexně prezentují dodané energie naměřených prahů stimulačních impulsů jednotlivými přístroji. Černé body na grafech představují průměry energií impulsů při měřených šířkách 0,2 ms, 0,5 ms a 1,0 ms. Dolní vousy krabicového grafu představují 25% kvartil a horní vousy 75% kvartil. Těmito body je proložena lineární spojnice trendu. Modrá čára v grafu udává 95% konfidenční interval a červená čára 95% predikční interval.



(a) Spojnice trendu pro stimulator EPG 10MO (b) Spojnice trendu pro stimulator EPG 10B



(c) Spojnice trendu pro stimulator Reliaty

Obrázek 3.14: Spojnice trendu pro stimulatory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty.

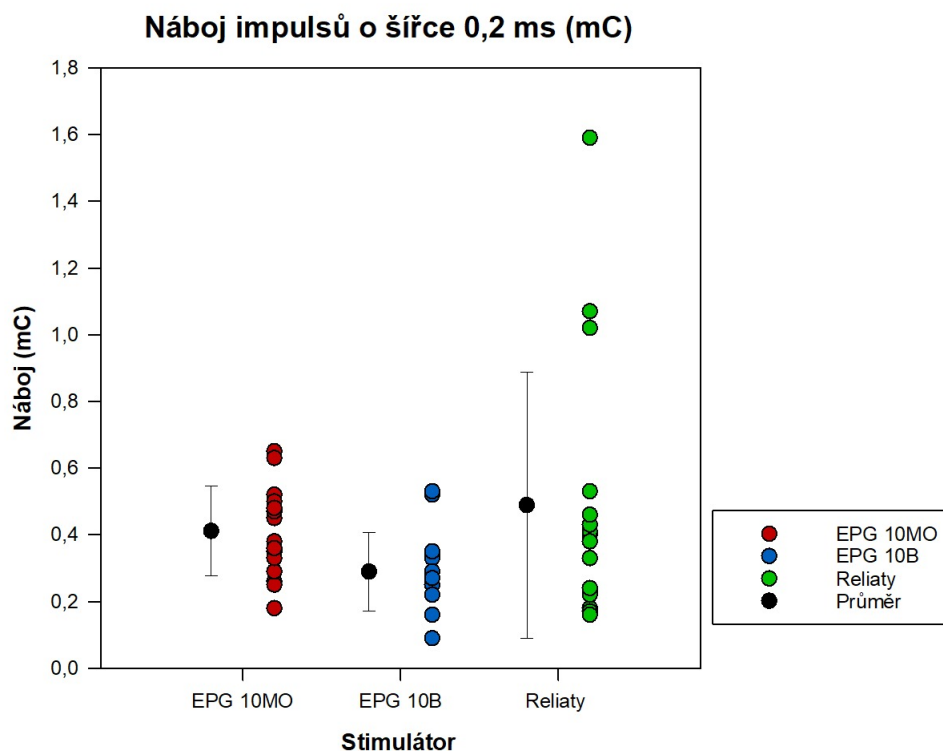
U žádného z těchto grafů nepozorujeme, že by byla spojnice trendu výrazně nakloněná. Konfidenční interval je u stimulatoru EPG 10B výrazně širší, než u ostatních stimulatorů.

### 3.4.3 Výsledky dodaného náboje

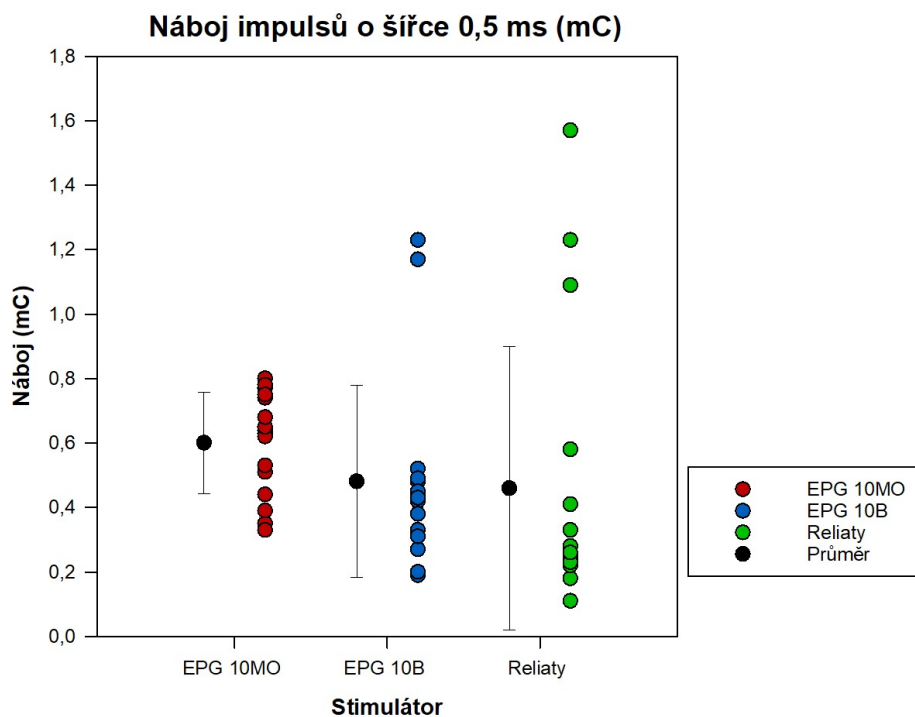
Naměřené prahy stimulačních impulsů, které byly u 16 pacientů měřeny stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty byly přepočteny na hodnoty dodaného náboje stimulačním impulsem. Tyto vypočtené hodnoty jsou prezentovány deskriptivní statistikou v tabulce (3.7).

Tabulka 3.7: Deskriptivní statistika energií dodaného impulsu stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty.

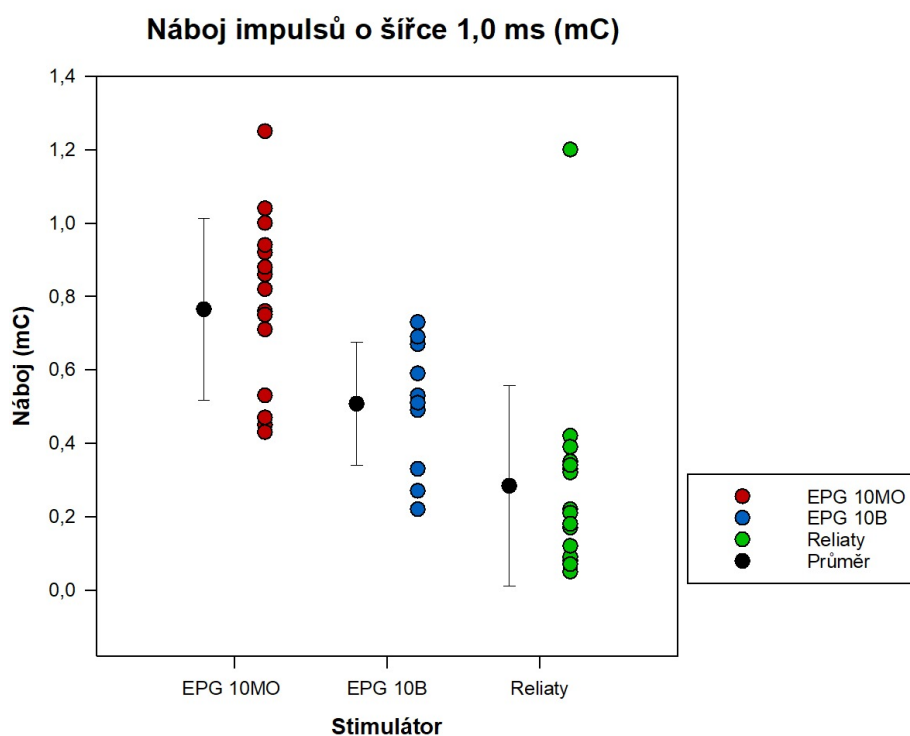
Stimulátor	Šířka im- pulsu (ms)	průměr (mC)	medián (mC)	směrodatná odchylka (mC)	rozsah (mC)	min (mC)	max (mC)	rozptyl (mC)
EPG 10MO	0,2	0,411	0,420	0,135	0,480	0,180	0,650	0,018
	0,5	0,601	0,632	0,158	0,470	0,330	0,800	0,025
	1,0	0,766	0,794	0,248	0,820	0,430	1,250	0,061
EPG 10B	0,2	0,290	0,278	0,117	0,440	0,090	0,530	0,014
	0,5	0,481	0,426	0,296	1,040	0,190	1,230	0,088
	1,0	0,506	0,510	0,167	0,510	0,220	0,730	0,028
Reliaty	0,2	0,402	0,335	0,201	0,700	0,180	0,880	0,038
	0,5	0,608	0,470	0,348	1,200	0,230	1,430	0,113
	1,0	0,671	0,625	0,354	1,450	0,270	1,720	0,117



Obrázek 3.15: Rozložení nábojů stimulačních impulsů 0,2 ms.



Obrázek 3.16: Rozložení nábojů stimulačních impulsů 0,5 ms.



Obrázek 3.17: Rozložení nábojů stimulačních impulsů 1,0 ms.

Na grafech (3.15–3.17) jsou zobrazeny vypočtené hodnoty náboje stimulačních impulsů pro všech 16 pacientů. Data jsou rozdělena podle šířky stimulačního impulsu, při kterých byl stimulační práh měřen.

$H_0$  : Data pocházejí z normálního rozdělení.

$H_1$  : Data nepocházejí z normálního rozdělení.

Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $W$  vrací hodnotu Shapiro-Wilkova testu. Normální rozdělení bylo testováno pro každou skupinu impulsů a přístroj zvlášť. Výsledek Shapiro-Wilkova testu je uveden v tabulce (3.8).

Tabulka 3.8: Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro externí stimulatory.

Stimulátor	Šířka impulsu (ms)	$P$	$W$	$P < 0,05$
EPG 10MO	0,2	0,832	0,970	Ne
	0,5	0,156	0,918	Ne
	1,0	0,319	0,937	Ne
EPG 10B	0,2	0,271	0,933	Ne
	0,5	<0,001	0,717	Ano
	1,0	0,062	0,893	Ne
Reliaty	0,2	0,006	0,827	Ano
	0,5	0,002	0,782	Ano
	1,0	0,015	0,853	Ano

Výsledek Shapiro-Wilkova testu určený  $P$  hodnotou, která je pro stimulátor EPG 10 B u šířky impulsu 0,5 ms a pro Reliaty při všech šířkách impulsu menší než hladina významnosti 0,05, poukazuje na porušení normality dat v této skupině. Vzhledem k tomu je zamítnuta nulová hypotéza  $H_0$  a je přijata alternativní hypotéza  $H_1$ . Z důvod, že data nemají normální rozdělení, je zapotřebí pro následující analýzu použít neparametrické statistické metody.

Pro testování hypotézy, zda se dodaný náboj jednotlivými stimulatory od sebe liší, použit Kruskal-Wallisův test, jako neparametrická ANOVA nezávislých proměnných. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů není statisticky významný rozdíl.

$H_1$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů je statisticky významný rozdíl.

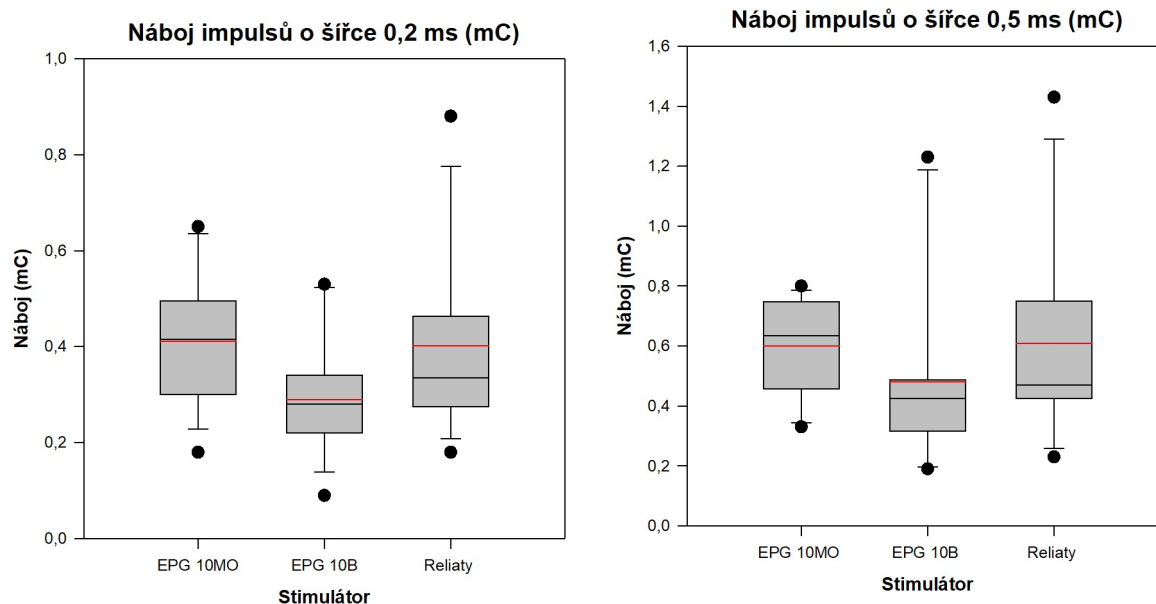
Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $K$  vrací hodnotu Kruskal-Wallisova testu. Výsledek Kruskal-Wallisova testu je uveden v tabulce (3.9).

Tabulka 3.9: Výsledky Kruskal-Wallisova testu pro šířky impulsu.

Šířka impulsu (ms)	$K$	$P$	$P < 0,05$
0,2	6,439	0,040	Ne
0,5	6,373	0,041	Ano
1,0	7,976	0,019	Ano

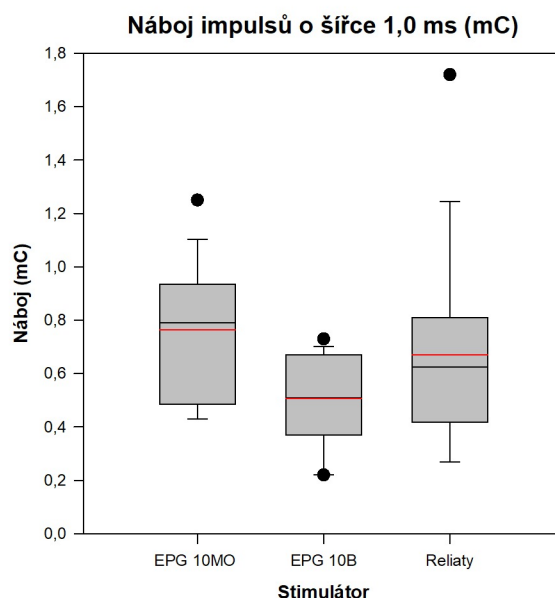


Z výsledků Kruskal-Wallisova testu je patrné, že u všech skupiny impulsů je parametr  $P < 0,05$  a proto je nulová hypotéza zamítnuta a je přijata alternativní hypotéza. Z toho vyplývá, že rozdíly mediánů mezi skupinami přístrojů je při všech šířkách vyšší, než by se očekávalo náhodou. Mezi daty dodaného náboje stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty při testovaných šířkách impulsu existuje statisticky významný rozdíl.



(a) Krabicový graf nábojů impulsů 0,2 ms

(b) Krabicový graf nábojů impulsů 0,5 ms



(c) Krabicový graf nábojů impulsů 1,0 ms

Obrázek 3.18: Krabicové grafy nábojů stimulačních impulsů naměřených stimulátory EPG10, EPG 10B, Reliaty.

Výsledky Kruskal-Wallisova testu jsou vyobrazeny na grafech (3.18a–3.18c). V zobrazených krabicových grafech reprezentujících rozložení náboje příslušných měření EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty se vyskytují odlehlá pozorování. Odlehlá pozorování v těchto případech

však nevyjadřují chyby měření, které by zkreslovaly statistické výsledky. Odlehle hodnoty nábojů impulsů vypovídají o vyšším stimulačním prahu, a proto nebyly tyto hodnoty před dalším statistickým zpracováním odstraněny. Medián je v grafu reprezentován černou čarou uvnitř krabice. Z polohy mediánu vyplývá, že data nejsou symetricky rozložena a je nejnižší pro stimulátor EPG 10B. Z grafů je také na první pohled zřejmé, že nejmenší rozptyl hodnot daný velikostí krabice (dolní čára krabice představuje dolní 25% kvartil a horní čára krabice horní 75% kvartil má přístroje EPG 10B.

K posouzení síly závislosti mezi dodaným nábojem stimulátoru EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty, byl použit Post hoc Turkey test mnohonásobného porovnání. Test byl prováděn na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Střední hodnoty porovnávaných skupin se neliší.

$H_1$  : Střední hodnoty porovnávaných skupin se liší.

Výsledek Turkeyova testu je uveden v tabulce (3.10).

Tabulka 3.10: Výsledky Turkeyova testu pro porovnávané skupiny stimulátorů.

Šířka impuls (ms)	Porovnávané skupiny	P	P<0,05
0,2	EPG 10MO vs. Reliaty	0,725	Ne
	EPG 10MO vs. EPG 10B	0,036	Ano
	EPG 10B vs. Reliaty	0,201	Ne
0,5	EPG 10MO vs. Reliaty	0,005	Ano
	EPG 10MO vs. EPG 10B	0,112	Ne
	EPG 10B vs. Reliaty	0,495	Ne
1,0	EPG 10MO vs. Reliaty	<0,001	Ano
	EPG 10MO vs. EPG 10B	0,082	Ne
	EPG 10B vs. Reliaty	0,017	Ano

Z výsledků Turkeyova testu vyplývá, že statisticky významný rozdíl nábojů je při všech šířkách impulsů mezi stimulátory EPG 10MO a EPG 10B.

Pro analýzu všech vypočtených dat nábojů získaných z měření jedním přístrojem byly pro každého pacienta vytvořeny bodové grafy. Do grafu byly vždy vyneseny hodnoty náboje získané měřením jedním typem přístroje při všech třech šířkách stimulačního impulsu. Body byly proloženy lineární spojnici trendu. Tak bylo získáno 16 grafů a rovnic spojnice trendu pro každý přístroj. Společně s rovnicemi spojnice trendu byly získány koeficienty determinace. Koeficienty determinace  $R^2$  jednotlivých rovnic byly testovány na normalitu Shapiro-Wilkovým testem. Test byl prováděn na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Data pocházejí z normálního rozdělení.

$H_1$  : Data nepocházejí z normálního rozdělení.

Parametr  $P$  vrací  $p$ -hodnotu. Parametr  $W$  vrací hodnotu Shapiro-Wilkova testu. Normální rozdělení bylo testováno pro každou skupinu impulsů a přístroj zvlášť. Výsledek Shapiro-Wilkova testu je uveden v tabulce (3.11) .

Tabulka 3.11: Výsledky Shapiro-Wilkova testu pro koeficienty determinace.

Stimulátor	$P$	$W$	$P < 0,05$
EPG 10MO	<0,001	0,470	Ne
EPG 10B	<0,001	0,585	Ne
Reliaty	<0,001	0,743	Ne

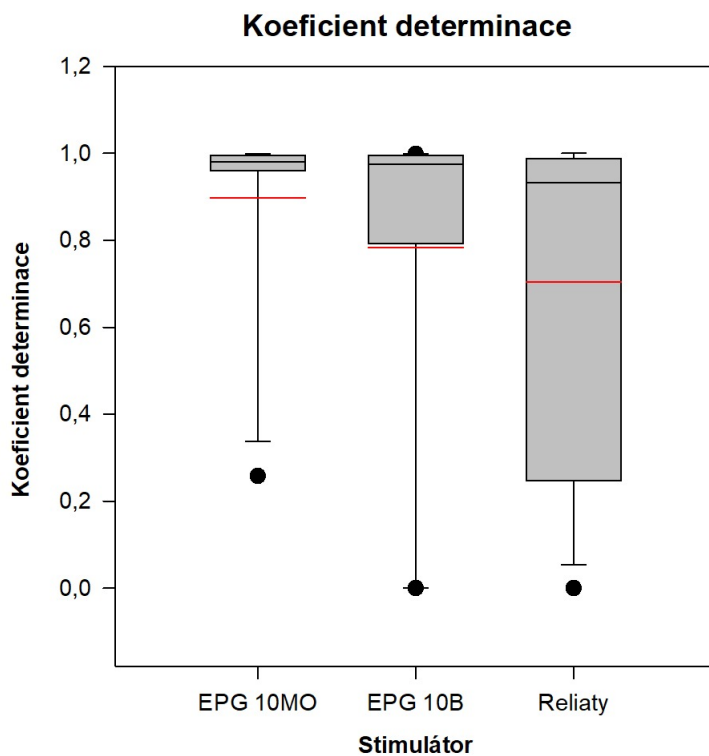
Z výsledků Shapiro-Wilkova testu vyplývá, že koeficienty determinace nemají pro žádný stimulátor normální rozdělení.

Proto byl pro testování hypotéz vybrán neparametrický Kruskal-Wallisův test, jako neparametrická ANOVA nezávislých proměnných. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

$H_0$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů není statisticky významný rozdíl.

$H_1$  : Mezi hodnotami všech výběrových souborů je statisticky významný rozdíl.

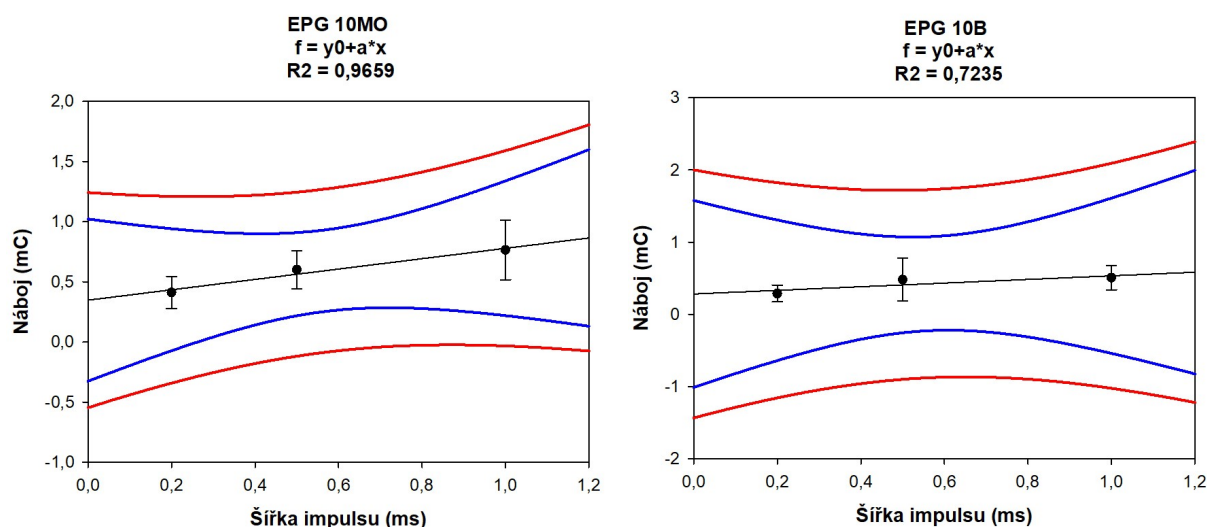
Parametr  $P$  vrací p-hodnotu. Parametr  $K$  vrací hodnotu Pororuskal-Wallisova testu. Výsledek Kruskal-Wallisova testu daný parametrem  $P = 0,241$  rozhoduje o přijetí nulové hypotézu. Nutno tedy říct, že mezi mediány jednotlivých skupin není statisticky významný rozdíl. Výsledky Kruskla-Wallisova testu jsou zobrazeny na grafu (3.19).



Obrázek 3.19: Krabicové grafy koeficientů determinace pro náboj naměřené stimulatory EPG10, EPG 10B, Reliaty.

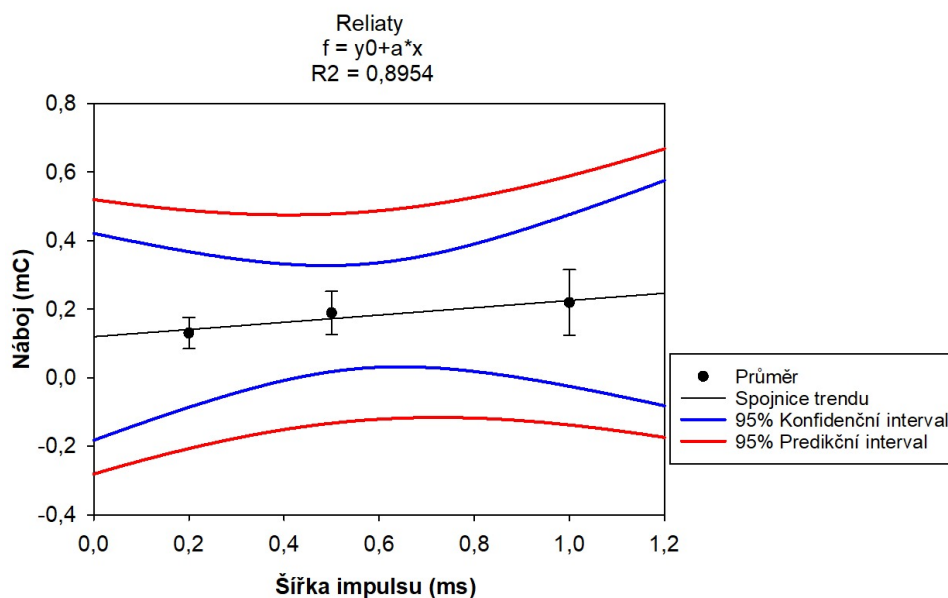
Z krabicového grafu je na první pohled patrné, že koeficienty determinace nemají normální rozložení. Mediány (černá čára uvnitř grafu) je u EPG 10B a Reliaty výrazně posunuta k hornímu kvartilu. Soubor dat koeficientů determinace je záporně zešíkmen.

Grafy na obrázku (3.20a–3.20c) komplexně prezentují jednotlivé přístroje. Černé body na grafech představují průměry dodané energie pro danou šířku impulsu. Těmito body je proložena spojnice trendu. Modrá čára v grafu udává 95% konfidenční interval a červená čára 95% predikční interval.



(a) Spojnice trendu pro stimulatory EPG10

(b) Spojnice trendu pro stimulatory EPG 10B



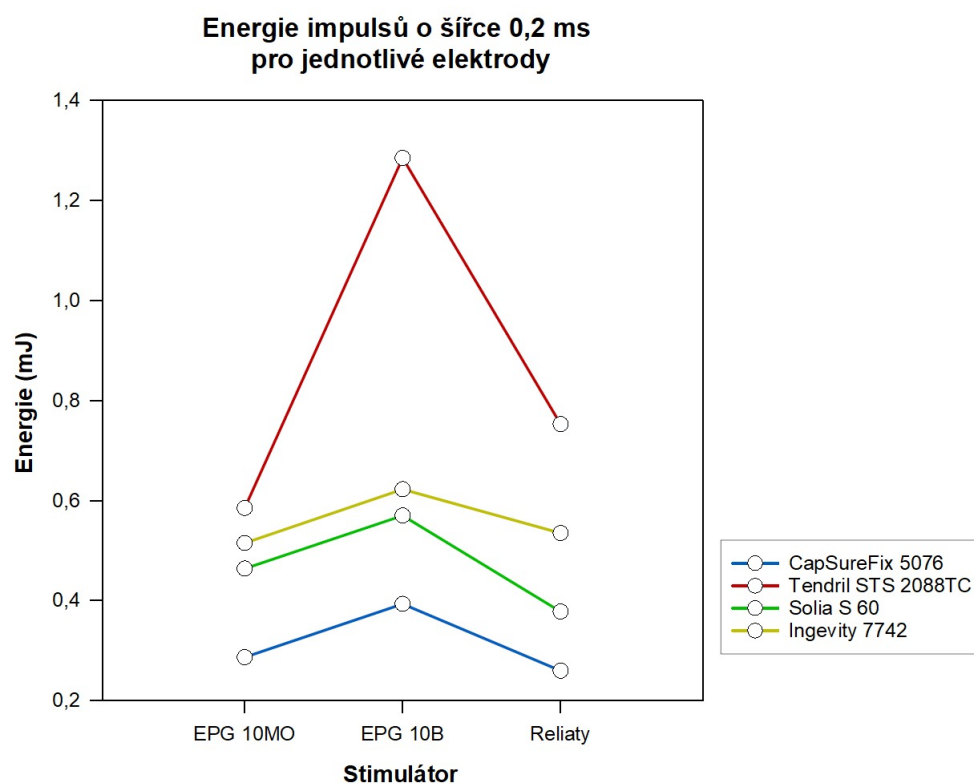
(c) Spojnice trendu pro stimulatory Reliaty

Obrázek 3.20: Spojnice trendu pro stimulatory EPG10, EPG 10B, Reliaty.

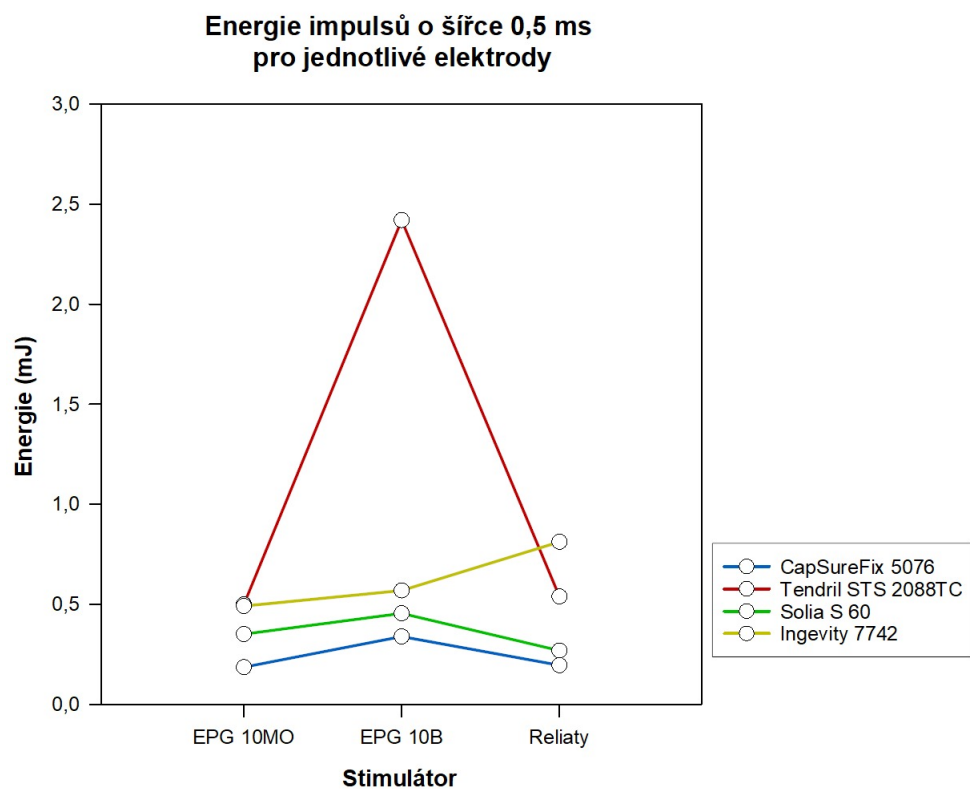
### 3.4.4 Porovnání elektrod s ohledem na energii

V této části jsou prezentovány výsledky zkoumání vlivu použitého typu elektrody na dodanou energii stimulačního prahu. Vypočtené hodnoty energií byly rozděleny podle typu elektrody, šířky stimulačního impulsu a použitého stimulatoru. Pro analýzu vlivu elektrod byl zvolen Holm-Sidak test jako trojcestná ANOVA. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

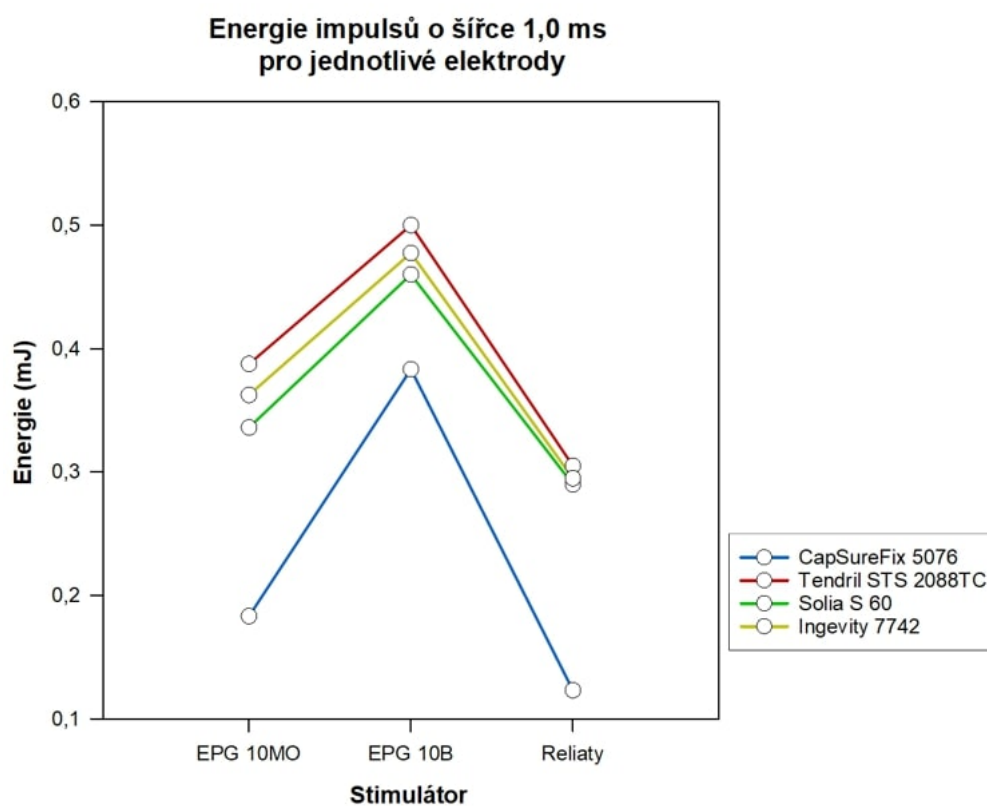
Vzhledem k malému počtu dat v jednotlivých skupinách elektrod, jsou výsledky testu prezentovány pouze graficky. Při testování nebyl brán ohled na porušení normality, počet vzorků napříč skupinami ani hodnocení statistické významnosti mezi skupinami. Pokud by měla být taková analýza provedena, musel by být v každé skupině alespoň dvojnásobek dat. Výsledky trojcestné ANOVY s faktory přístroj, elektroda a energie jsou prezentovány grafy (3.21–3.21).



Obrázek 3.21: Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 0,2 ms.



Obrázek 3.22: Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 0,5 ms



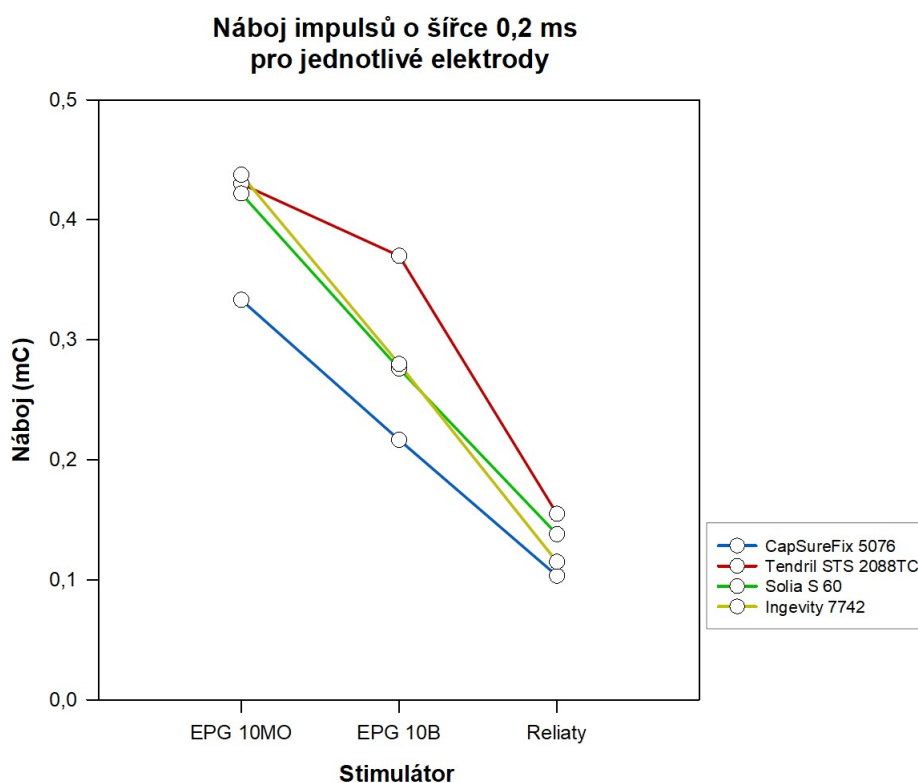
Obrázek 3.23: Rozložení průměrů energií při šířce impulsu 1,0 ms.

### 3.4.5 Porovnání elektrod s ohledem na náboj

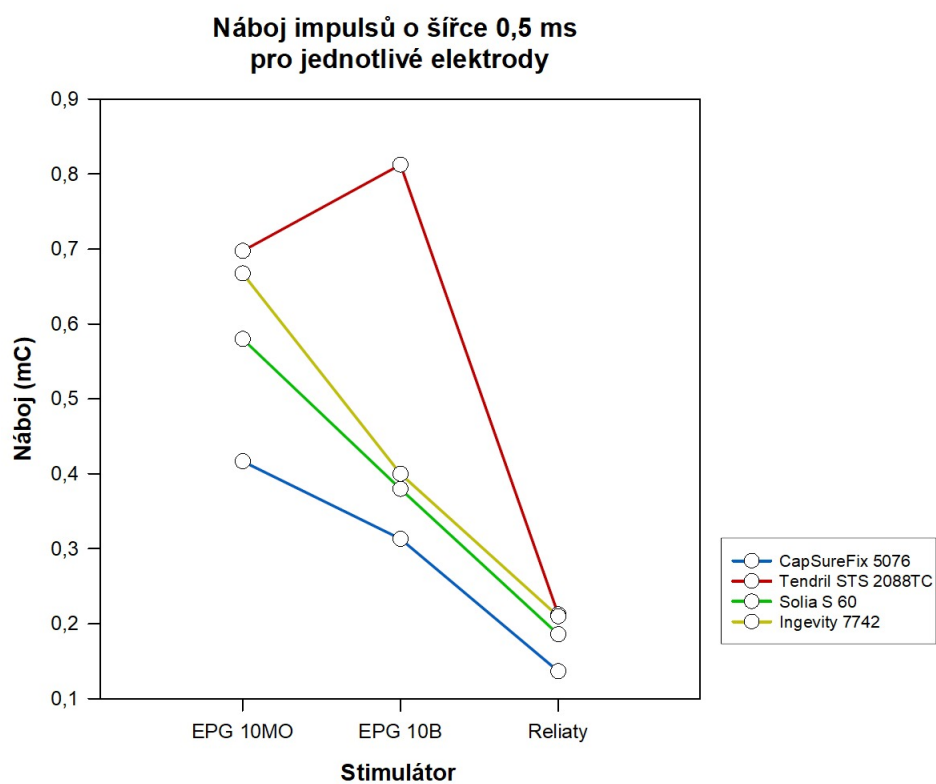
V této části jsou prezentovány výsledky zkoumání vlivu použitého typu elektrody na dodaný náboj stimulačního prahu. Vypočtené hodnoty nábojů byly rozděleny podle typu elektrody, šířky stimulačního impulsu a použitého stimulatoru.

Pro tuto analýzu byl zvolen Holm-Sidak test jako trojcestná ANOVA. Test byl proveden na hladině významnosti  $\alpha < 0,05$ .

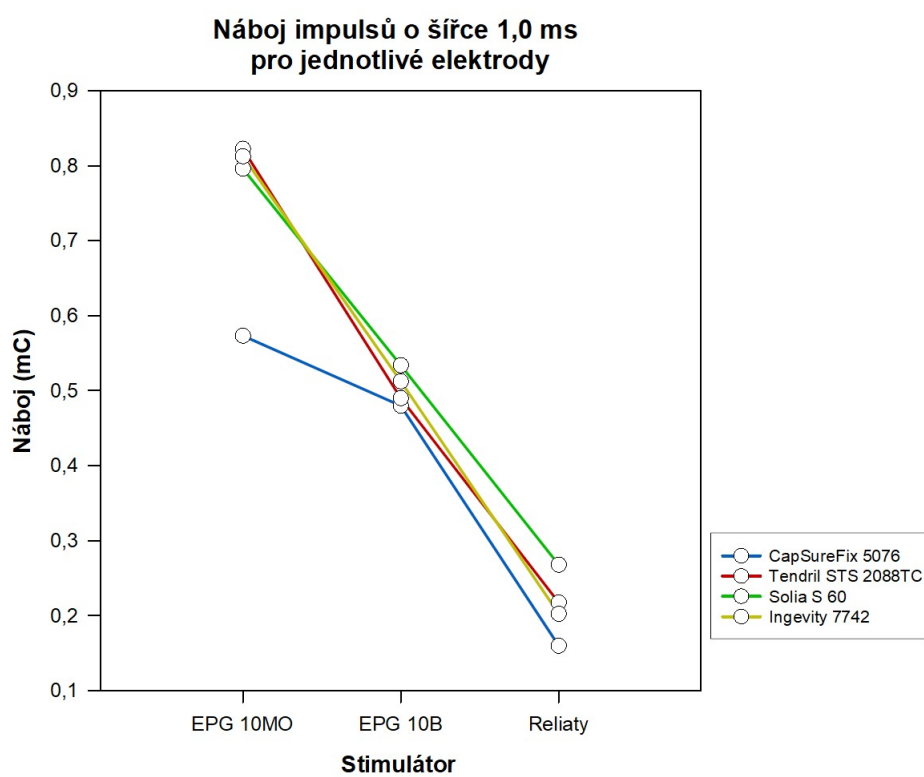
Vzhledem k malému počtu dat v jednotlivých skupinách elektrod, jsou výsledky testu prezentovány pouze graficky. Při testování nebyl brán ohled na porušení normality, počet vzorků napříč skupinami ani hodnocení statistické významnosti mezi skupinami. Pokud by měla být taková analýza provedena, musel by být v každé skupině alespoň dvojnásobek dat. Výsledky trojcestné ANOVY s faktory přístroj, elektroda a náboj jsou prezentovány grafy na obrázcích (3.24–3.26).



Obrázek 3.24: Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 0,2 ms.



Obrázek 3.25: Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 0,5 ms



Obrázek 3.26: Rozložení průměrů nábojů při šířce impulsu 1,0 ms.



### 3.5 Diskuze

S ohledem na využití externích stimulátorů Mediatrade pro testování bifázického a monofázického impulsu bylo nejvíce problematické aretační kolečko pro nastavení a odečítání amplitudy impulsu. Stimulátor EPG 10B a stimulátor EPG 10MO mají analogové nastavování amplitudy impulsu a nelze kontrolovat, s jakým krokem byla amplituda impulsu při měření stimulačního prahu snižována. Vzhledem k malým rozdílům stimulačních prahů, může nepřesnost analogového nastavení amplitudy zanášet do měření významnou chybu. Problém s odečítáním hodnot byl vyřešen použitím osciloskopu, který byl připojen na stimulátor se získanou hodnotu stimulačního prahu. Analýza amplitudy byla prováděna ze signálu osciloskopu v prostředí Matlab. Vyhodnocení elektrických parametrů stimulačních impulsů bylo provedeno v prostředí SigmaPlot14 a Excel.

Vzhledem k tomu, že měření bylo prováděno na endovazálních elektrodách během invazivního výkonu, nebylo možné měření stimulačního prahu provádět v delším časovém intervalu od zafixování elektrody. Pro eliminaci vlivu vývoje stimulačního prahu v akutním čase zafixování elektrody do endokardu byla prováděna randomizace stimulátorů.

### Výsledky energie stimulačního impulsu

Z tabulky 3.2, kde je deskriptivní statistikou popsán soubor dat vypočtených energií stimulačních impulsů, je zřejmé, že nejvyšší průměr dodané energie se vykytuje u stimulátoru EPG 10B. Minimální hodnoty stimulačních prahů bifázického impulsu se neodlišují od těch ostatních, nicméně maxima stimulačních prahů jsou i víc jak 4 násobná a tím je i rozptyl stimulačních prahů pro EPG 10B výrazně vyšší.

Z rozložení dat dodané energie stimulačních impulsů viz obr. (3.11a a 3.11b) je patrné, že u stimulátorů EPG 10B jsou přítomna výrazně odlehlá pozorování. Odlehlá pozorování patří pacientům 10 a 14, kterým byl naměřen vyšší stimulační práh všemi přístroji a při všech šířkách impulsu. Oba pacienti měli diagnostikovanou ischemickou chorobu srdeční a prodělali infarkt. Další faktor, který může mít vliv na vyšší stimulační prahy, je měření stimulačního prahu externím stimulátorem EPG 10B v kratším časovém intervalu od zafixování elektrody, kdy ještě nedochází k uvolňování steroidní látky z typu elektrody.

Výsledky Post Hoc testu na sílu závislosti mezi dodanými energiemi jednotlivých stimulátorů v tabulce (3.5) ukazují, že na základě minimální stimulační energie vyšel statisticky významný rozdíl mezi stimulátorem EPG 10B a Reliaty a to při šířce 1,0 ms. Vzhledem k tomu, že energie stimulačního impulsu byla odvozena od stimulačního prahu, můžeme tvrdit, pro šířku impulsu 1,0 ms bylo zapotřebí dodat stimulátorem EPG 10B větší energii pro účinnou stimulaci než stimulátorem Reliaty.

Na grafech (3.12a–3.12c) lze pozorovat rozdíl mezi mediány naměřených stimulačních prahů stimulatory EPG 10MO a Reliaty s monofázickým katodickým impulsem. Stimulátor Reliaty má digitální nastavování amplitudy impulsu a stimulátor EPG 10MO má nastavení amplitudy analogové. Rozdíl mezi daty těchto dvou přístrojů je pravděpodobně způsoben neřízeným krokem analogového snižování amplitudy impulsu na stimulátoru EPG 10MO.

Komplexní porovnání externích stimulátorů na základně dodané stimulační energie bez ohledu na šířky stimulačních impulsů je vyneseno do grafů (3.14a–3.14c). Spojnice trendu, která protíná průměry energií jednotlivých šířek impulsů, pro všechny přístroje mírně klesá s šířkou impulsů. To odpovídá průběhu Hoorweg-Weissově křivce. Konfidenční interval u stimulátoru EPG 10B je však výrazně širší než u ostatních stimulátorů, to koreluje s vyššími hodnotami směrodatných odchylek, které jsou u tohoto stimulátoru pozorovány (viz tabulka 3.2).

Koeficienty determinace  $R^2$  získané společně s lineárními rovnicemi trendu pro stimulační energie jsou vyneseny do grafu (3.13). Koeficient determinace udává, jaký podíl rozptylu závislé proměnné je daný regresním modelem vysvětlen. Z grafu je patrné, že nejnížší index determinace a největší rozptyl krabice je u stimulátoru EPG 10B. Při pohledu na průměr a medián, už mezi stimulatory takový rozdíl není. To je potvrzeno i  $P = 0,698$  a tedy, že mezi koeficienty determinace externích stimulátorů není statisticky významný rozdíl.

## Výsledky náboje stimulačního impulsu

Z tabulky (3.7) je zřejmé, že nejmenší průměr a medián vykazuje přístroje EPG 10B při všech šířkách stimulačního impulsu. Rozložení dodaných nábojů je zobrazeno na grafech (3.15–3.17), ze kterých je zřejmé, že stimulátor EPG 10B má i nejnížší rozsah dodaných nábojů.

Z analýzy rozptylu a následného posouzení síly závislosti mezi dodanými náboji (viz tabulka 3.10) vyplývá, že statisticky významný rozdíl byl určen mezi stimulatory EPG 10MO a EPG 10B při všech šířkách stimulačního impulsu. Z pohledu na grafy (3.18a až 3.18c) je zřejmé, že při účinné stimulaci stimulátorem EPG 10B byl dodán nižší náboj než stimulátorem EPG 10MO. Dodaný náboj stimulátorem Reliaty byl také vyšší než EPG 10B, ale mezi těmito přístroji není statistická významnost. Výsledek nižšího náboje stimulátorem EPG 10B je způsoben tím, že náboj jednotlivých fází bifázického impulsu se odečítá.

Komplexní porovnání externích stimulátorů na základě dodaného náboje bez ohledu na šířku stimulačního impulsu je zobrazeno na grafech (3.20a–3.20c). Spojnice trendu, protínající průměry nábojů v jednotlivých šířkách impulsů u všech stimulátorů mírně stoupá. To potvrzuje teoretický předpoklad, že vztah mezi nábojem a šířkou impulsu je lineární. Tedy, že čím širší stimulační impuls je, tím větší náboj je dodán.

Koeficienty determinace  $R^2$  získané společně s lineárními rovnicemi dodaného náboje jsou vyneseny do grafu (3.19). Z grafu je patrné, že nejnížší index determinace a největší rozptyl krabice je u stimulátoru Reliaty. Při pohledu na medián už mezi stimulatory takový rozdíl není. To je potvrzeno i  $P = 0,241$  a tedy, že mezi koeficienty determinace externích stimulátorů není statisticky významný rozdíl.

## Výsledky vlivu elektrody na energii stimulačního impulsu

Vedlejším cílem diplomové práce bylo zhodnocení vlivu použitých endovazálních elektrod na hodnotu stimulačního prahu. Energie stimulačních prahů s ohledem na použité elektrody jsou vyneseny do grafů (3.21–3.23). Z grafů je zřejmé, že nejnižší energie stimulačních impulsů jsou naměřeny pro elektrodu CapSureFix 5076 od firmy Medtronic. Oproti tomu nejvyšší energie stimulačních prahů jsou pro elektrodu Tendril STS 2088TC. Elektrody Tendril STS 2088TC byly použity u pacientů, jejichž měření vykazuje odlehlá pozorování. Vzhledem k malému počtu vzorků jen stěží tvrdit, zda má na výsledku vyššího stimulačního prahu podíl i typ použité elektrody. Nicméně s ohledem na technické parametry elektrod uvedeny v tabulce 1, se elektroda Tendril STS 2088TC liší větším průměrem tipu elektrody, což může způsobovat nižší proudovou hustotu a tím vyšší stimulační práh.

Hodnocení statistické významnosti naměřených parametrů pro jednotlivé elektrody má zde minimální váhu. Vzhledem k malému počtu vzorků zastupujících jednotlivé skupiny elektrod jsou výsledky popsány jen graficky. Pro potvrzení vlivu endovazálních elektrod na velikost stimulačního prahu, by bylo zapotřebí provést testování na mnohonásobně větším vzorku pacientů, což překračuje rozsah této diplomové práce.

Dále by bylo vhodné provést měření na dočasných stimulačních elektrodách. Ring endovazální elektrody není v kontaktu s myokardem a anodická fáze pak nemusí mít při nízkých amplitudách stimulačního impulsu na stimulaci vliv. Napětí je v takovém případě vedeno prostřednictvím krve a myokard je uchvácen, jen pokud je napětí dostatečně velké.

Všechny statistické metody provedené na souboru měřených dat mají svoji váhu. Nicméně, z důvodu testování relativně malého vzorku pacientů, jsou veškeré rozdíly externích stimulatorů zatíženy tzv. Law of small number (zákonem malých čísel).

# Závěr

V této diplomové práci byl realizován návrh a měření za účelem ověření efektivity bifázického impulsu k přímé stimulaci myokardu v klinické kardiologii. Pro hodnocení elektrických parametrů stimulačních impulsů byly externími stimulátory EPG 10MO, EPG 10B a Reliaty měřeny stimulační prahy na endovazálních elektrodách v průběhu výkonu implantace kardiostimulátoru. Pro realizaci tohoto výzkumu byla podána a schválena žádost na etickou komisi Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Za účelem ověření nižší stimulační energie vlivem bifázického impulsu, při stimulaci myokardu bylo provedeno měření stimulačních prahů v porovnání s konvenčním monofázickým katodickým impulsem. Komparativní měření stimulačních prahů bylo provedeno na 16 pacientech. Naměřené elektrické parametry byly vyhodnocovány jako dodaná energie a náboj stimulačního impulsu.

Závěr vyplývající z výsledků této práce je, že bifázický impuls generovaný stimulátorem EPG 10B dokáže účinně stimulovat myokard lidského srdce. Nicméně hypotézu o nižším stimulačním prahu vlivem bifázického impulsu se nepodařilo při tomto experimentu potvrdit. Přestože stimulátor EPG 10B vykazuje vyšší hodnoty stimulačního prahu, dodaný náboj je výrazně nižší než u monofázických stimulátorů. Tím může být eliminováno hromadění iontů v okolí elektrody při chronické stimulaci.

V budoucnu by bylo vhodné se zaměřit na pozorování vývoje stimulačního prahu při chronické stimulaci a zkoumat na buněčné úrovni, zda je bifázická stimulace šetrnější k samotné tkáni myokardu. Experiment by se mohl také upravit a opakovat pro měření stimulačních prahů na dočasných elektrodách, pro jejichž parametry je bifázický stimulátor určen. Při komparativním porovnání stimulačních prahů bifázického a monofázického stimulátoru, by bylo vhodnější využít přístroje s digitálním obvodem pro nastavení parametrů impulsů.

# Literatura

- [1] MALMIVUO, Jaakko a Robert PLONSEY. *Bioelectromagnetism Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields* [online]. New York: Oxford University Press, 1995 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001. ISBN 9780195058239.
- [2] ELLENBOGEN, Kenneth A., et al. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy E-Book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2016. ISBN: 978-0-323-37804-8.v
- [3] KAVANAGH, K.M., H.J. DUFF, R. CLARK, K.V. ROBINSON, W.R. GILES a D.G. WYSE. *Monophasic Versus Biphasic Cardiac Stimulation: Mechanism of Decreased Energy Requirements*. Pacing and Clinical Electrophysiology [online]. 1990, 13(10), 1268-1276 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1111/ j.1540-8159.1990.tb02026.x. ISSN 0147-8389. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8159.1990.tb02026.x>
- [4] IAIZZO, Paul A. (ed.). *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Springer Science & Business Media, 2015. ISBN 978-3319194639.
- [5] AMIN, Al-Ahmad, Ellenbogen KENNETH A., Natale ANDREA a Wang PAUL J. *Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators: An Expert's Manual*. Minneapolis, Minnesota: Cardiotext Publishing, 2010. ISBN 978-0-9790164-6-2.
- [6] LOVE, Charles J. a Charles J. LOVE. *Cardiac pacemakers and defibrillators*. 2nd ed. Georgetown, Tex.: Landes Bioscience, c2006. ISBN 1-57059-691-3. [7] Kusumoto, Cardiac pacing for clinician
- [7] THAKOR, Nitish V., Ravi RANJAN, Suribhotla RAJASEKHAR a Morton M. MOWER. *Effect of varying pacing waveform shapes on propagation and hemodynamics in the rabbit heart*. The American Journal of Cardiology [online]. 1997, 79(6), 36-43 [cit. 2020-05-08]. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00120-3. ISSN 00029149. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914997001203>
- [8] MOWER, MORTON M., RALPH HALL, DAVID S. CANNOM a ARTHUR J. MOSS. *Biphasic versus Monophasic Cathodal Ventricular Pacing*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology [online]. 2013, 24(7), 844-845

- 
- [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1111/jce.12161. ISSN 10453873. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jce.12161>
- [9] BIOTRONIK. Solia S: Bipolární, steroid uvolňující endokardiální elektroda s aktivní fixací [online]. In: . Berlin: BIOTRONIK SE & Co., 2019 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://manuals.biotronik.com/emanuals-professionals/?country=CZ&product=PacemLeads/Solia/SoliaS>
- [10] HÜSER, Jörg, Lothar A. BLATTER a Stephen L. LIPSIUS. *Intracellular Ca<sup>2+</sup> release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells*. The Journal of Physiology [online]. 2000, 524(2), 415-422 [cit. 2020-01-09]. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00415.x. ISSN 00223751. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-7793.2000.00415.x>
- [11] KORPAS, David. *Kardiostimulační technika*. Praha: Mladá fronta, 2011. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2492-1.
- [12] MOSES, H. Weston. *A Practical guide to cardiac pacing*. 3rd ed. Boston: Little, Brown, c1991. ISBN 0316585572.
- [13] BAROLD, S. Serge, R. STROOBANDT a Alfons F. SINNAEVE. *Cardiac pacemakers step by step: an illustrated guide*. Elmsford, N.Y.: Futura, c2004. ISBN 1-4051-1647-1.
- [14] RAVAZZI, A.P., C. PRIOLO, F.P. PROVERA, P. DIOTALLEVI a R. AUDOGLIO. *Improvement of Interventricular Activation Time Using Biphasic Pacing Pulses at Different Sites on Right Ventricle Septal Wall* [online]. June 1999, , 248-253 [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Improvement-of-Interventricular-Activation-Time-at-Ravazzi-Priolo/40c965470c19e4d44eac179251c67c9373b6854e#related-papers>
- [15] KUSUMOTO, Fred M. a Nora F. GOLDSCHLAGER, ed. *Cardiac Pacing for the Clinician* [online]. Boston, MA: Springer US, 2008 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1007/978-0-387-72763-9. ISBN 978-0-387-72762-2.
- [16] TACKER, W.A. a L.A. GEDDES. *The laws of electrical stimulation of cardiac tissue*. Proceedings of the IEEE [online]. 84(3), 355-365 [cit. 2020-01-09]. DOI: 10.1109/5.486739. ISSN 00189219. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/486739/>
- [17] BARDY, Gust H., Tom D. IVEY, Margaret D. ALLEN, George JOHNSON, Rahul MEHRA a H.Leon GREENE. *A prospective randomized evaluation of biphasic versus monophasic waveform pulses on defibrillation efficacy in humans*. Journal of the American College of Cardiology [online]. 1989, 14(3), 728-733 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90118-6. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109789901186>

- 
- [18] STROOBANDT, Roland X., S. Serge BAROLD a Alfons F. SINNAEVE. *Implantable Cardioverter-Defibrillators Step by Step*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. DOI: 10.1002/9781444303377. ISBN 9781444303377.
- [19] ELLENBOGEN, Kenneth A.; WOOD, Mark A. *Cardiac Pacing and ICDs*. Oxford: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-1405163507.
- [20] ABDELRAHMAN, Mohamed, Faiz A. SUBZPOSH, Dominik BEER, et al. *Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing*. Journal of the American College of Cardiology [online]. 2018, 71(20), 2319-2330 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.048. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718334788>
- [21] CURILA, Karol, Radka PROCHAZKOVA, Pavel JURAK, et al. *Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG*. Heart Rhythm [online]. 2020, 17(4), 607-614 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.11.016. ISSN 15475271. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527119310288>
- [22] MOWER, Morton M., Dennis HEPP a Ralph HALL. *Comparison of Chronic Biphasic Pacing versus Cathodal Pacing of the Right Ventricle on Left Ventricular Function in Sheep after Myocardial Infarction*. Annals of Noninvasive Electrocardiology [online]. 2011, 16(2), 111-116 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00430.x. ISSN 1082720X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1542-474X.2011.00430.x>
- [23] BULAVA, Alan. *Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-271-0468-0.
- [24] LOMAX RG. *An introduction to statistical concepts for education and behavioral sciences*. USA : Lawrence Erlbaum Associates, 2001. 521 s. ISBN 0-8058-2749-8.
- [25] MOMMERSTEEG, Mathilda T.M., Willem M.H. HOOGAARS, Owen W.J. PRALL, et al. *Molecular Pathway for the Localized Formation of the Sinoatrial Node*. Circulation Research [online]. 2007, 100(3), 354-362 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1161/01.RES.0000258019.74591.b3. ISSN 0009-7330. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000258019.74591.b3>
- [26] ZVÁROVÁ, J. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. 2., dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2011. 219 s. ISBN 978-80-246-1931-6.
- [27] *Mediatrade* [online <http://www.mediatrade.cz/>]. [cit. 2019-06-12].
- [28] BIOTRONIK. *Reliaty: Measuring device for analysis of lead functions during the implantation of pacemakers and ICDs*. Berlin Germany, 2015. Dostupné také z: <https://www.biotronik.com/en-de>

- 
- [29] MEDTRONIC. *CAPSUREFIX NOVUS MRI<sup>TM</sup> SURESCAN: 5076 MRI Lead Specifications* [online]. Minneapolis: Medtronic, 2014 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/pacemakers/surescan-mri-pacing-leads.html>
- [30] MERRILL, Daniel R., Marom BIKSON a John G.R. JEFFERYS. *Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols*. Journal of Neuroscience Methods [online]. 2005, 141(2), 171-198 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.020. ISSN 01650270. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027004003826>
- [31] VENABLES, W. N., Brian D. RIPLEY a W. N. VENABLES. *Modern applied statistics with S*. 4th ed. New York: Springer, c2002. ISBN 0-387-95457-0.
- [32] BOSTON SCIENTIFIC. *INGEVITY<sup>TM</sup> MRI Pacing Lead: Active Fixation Models: 7740, 7741 and 7742 Passive Fixation Models: 7731, 7732, 7735 and 7736* [online]. Marlborough: Rhythm Management, 2018 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/leads/ingevity-mri-pacing-lead.html>
- [33] ST. JUDE MEDICAL. *Tendril<sup>TM</sup> STS Model 2088TC: Active-fixation Bipolar Steroid-eluting Endocardial Pacing leads. User's Manual* [online]. Sylmar: Cardiac Rhythm Management Division, 2016 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://manuals.sjm.com/Search-Form?re=Europe&cc=CZ&ct=professional&ln=all>
- [34] KLINKOVSKÝ, TOMÁŠ. *Re: Otázky ke konzultaci Lintnerová* [Internet]. Zpráva pro: Lukáš Peter. 2020, [cit. 2020-04-17].



# Příloha I

## Informovaný souhlas

### INFORMOVANÝ SOUHLAS S ÚČASTÍ VE VÝZKUMNÉ KLINICKÉ STUDII

#### „HODNOCENÍ EFEKTIVITY PŘÍMÉ ELEKTRICKÉ STIMULACE MYOKARDU“

Vážená paní, vážený pane,

oslovili jsme právě Vás proto, že jste léčen na naší klinice a v rámci léčby Vám bude implantován trvalý kardiostimulátor (KS). Jelikož je trvalý kardiostimulátor vlastně generátor malých elektrických impulsů, pomocí kterých ovlivňuje srdeční činnost, je tento výkon vždy spojen s ověřením elektrických parametrů zavedené stimulační elektrody ve Vašem srdci. To provádíme pomocí zevního programovatelného kardiostimulátoru, který je zjednodušeně pouze větší variantou trvalého kardiostimulátoru, který Vám bude implantován. Tento přístroj využívá pro testování tzv. monofázický impuls. To znamená, že je pouze kladný nebo záporný. V rámci našeho hodnocení bychom chtěli tyto elektrické parametry ověřit ještě navíc jinou metodou pomocí jiných typů externích kardiostimulátorů využívající tzv. bifázický impuls – tedy impuls, který je jak kladný, tak záporný současně. Tato metoda by dle našich předpokladů a dostupné literatury, měla být šetrnější k srdečnímu svalu a měla by spotřebovávat méně elektrické energie a tím prodlužovat životnost kardiostimulátorů.

Tímto Vás žádáme o souhlas s účastí ve výzkumné klinické studii s názvem „Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace myokardu“, za účelem ověření šetrnějšího působení bifázické stimulace k srdečnímu svalu a potencionálnímu prodloužení životnosti kardiostimulátorů. Dále vás žádám o souhlas s tím, aby vyhodnocená naměřená data, odečtená po postupném připojení tří typů běžně používaných externích kardiostimulátorů, mohla být použita biomedicínskou technikou Bc. Lucií Lintnerovou v rámci své diplomové práce na Vysoké škole báňské – Technické univerzitě Ostrava na Fakultě elektrotechniky a informatiky. Diplomová práce je psána na oboru biomedicínské inženýrství pod vedením Ing. Lukáše Petera, Ph.D.

Výzkumná klinická studie je vedena lékařem MUDr. Sudheera Magage, kterého kontaktujte, pokud máte jakékoli dotazy ohledně této studie na telefonním čísle 22496 3258.

---

### **Popis klinického projektu:**

Během zavádění trvalého kardiostimulátoru, v rámci ověřování zmíněných elektrických parametrů stimulační elektrody, připojíme postupně 3 typy externích stimulátorů a provedeme opakované měření. Naměřené hodnoty zaznamenáme do protokolu o měření a uchováme pro další zpracování.

### **Jsou s účastí v klinickém projektu spojena nějaká rizika?**

Toto měření je standardní součástí výkonu „implantace kardiostimulátoru“. Provedení dvou měření navíc jiným typem přístroje pro Vás nepředstavuje žádné další riziko. Je nebolestivé a nebude Vás během výkonu žádným způsobem omezovat. Důsledkem tohoto hodnocení může být pouze prodloužení celého výkonu (který běžně trvá přibližně 60-80 minut) o maximálně 10 minut.

### **Jak bude s výsledky měření nakládáno?**

V rámci získávání dat budou požadovány informace o Vašem pohlaví a přidružených onemocněních. Výsledky klinického projektu budou po statistickém zpracování součástí diplomové práce a případně publikovány ve vědeckém tisku. Vaše osobní údaje, podle kterých by Vás bylo možné identifikovat, nebudou nikde uvedeny.

### **Mohu svůj souhlas odvolat?**

Souhlas s účastí v klinickém projektu Vás k ničemu nezavazuje a účast v klinickém sledování můžete samozřejmě kdykoliv ukončit bez udání důvodu.

### **Informovaný souhlas**

Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace myokardu

Jméno pacienta:

Datum narození:

Pacient byl do studie zařazen pod číslem:

Odpovědný lékař: MUDr. Sedheera Magage

1. Já, níže podepsaný(á) souhlasím s mou účastí ve studii. Je mi více než 18 let.
2. Byl(a) jsem podrobně informován(a) o cíli studie, o jejích postupech, a o tom, co se ode mě očekává. Osoba pověřená prováděním studie mi vysvětlila očekávané přínosy a případná zdravotní rizika, která by se mohla vyskytnout během mé účasti ve studii, a vysvětlil mi, jak bude postupovat při výskytu jejího nežádoucího průběhu. Beru na vědomí, že prováděná studie je výzkumnou činností. Pokud je studie randomizovaná, beru na vědomí pravděpodobnost náhodného zařazení do jednotlivých skupin lišících se léčbou.
3. Budu při své léčbě se svým lékařem spolupracovat a v případě výskytu jakéhokoliv neobvyklého nebo nečekaného příznaku ho budu ihned informovat.

- 
4. Porozuměl(a) jsem tomu, že svou účast ve studii mohu kdykoliv přerušit či odstoupit, aniž by to jakkoliv ovlivnilo průběh mého dalšího léčení. Moje účast ve studii je dobrovolná.
  5. Při zařazení do studie budou moje osobní data uchována s plnou ochranou důvěrnosti dle platných zákonů ČR. Do mé původní zdravotní dokumentace budou moci na základě mého uděleného souhlasu nahlédnout za účelem ověření získaných údajů zástupci sponzora. Pro tyto případy je zaručena ochrana důvěrnosti mých osobních dat. Při vlastním provádění studie mohou být osobní údaje poskytnuty jiným než výše uvedeným subjektům pouze bez identifikačních údajů. Rovněž pro výzkumné a vědecké účely mohou být moje osobní údaje poskytnuty pouze bez identifikačních údajů (anonymní data) nebo s mým výslovným souhlasem.
  6. S mou účastí ve studii není spojeno poskytnutí žádné odměny.
  7. Porozuměl(a) jsem tomu, že mé jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o této studii. Já naopak nebudu proti použití výsledků z této studie.

Podpis pacienta:

Podpis vedoucího lékaře této studie:

Datum:.....

Datum:.....

MUDr. Sudheera Magage

# Příloha II

## Průvodní dopis etické komisi

**Věc: žádost o posouzení projektu: Hodnocení efektivity přímé elektrické stimulace myokardu.**

Vážený pane předsedo, vážení členové komise,

Dovoluji si Vás požádat o posouzení výše uvedeného projektu, který plánujeme provést na naší klinice. Jedná se o observační projekt s cílem zhodnotit efektivitu bifázického elektrického stimulačního impulsu, resp. porovnat elektrické parametry monofázického a bifázického stimulačního impulsu. Toto hodnocení bude probíhat za účelem zpracování diplomové práce na Vysoké škole báňské – Technické univerzitě Ostrava na Fakultě elektrotechniky a informatiky. Diplomová práce je psána na oboru biomedicínské inženýrství Bc. Lucií Lintnerovou, pod vedením Ing. Lukáše Petera, Ph. D. Řešitelem tohoto projektu bude studentka Bc. Lucie Lintnerová, biomedicínská technička na II. interní klinice. Hlavním zkoušejícím bude MUDr. Sudheera Magage, lékař na II. interní klinice s dlouholetými zkušenostmi v oblasti kardiostimulace.

### Kolektiv

Bc. Lucie Lintnerová<sup>1</sup>

Ing. Tomáš Bouček<sup>1</sup>

Ing. Zdeněk Švub<sup>1</sup>

Ing. Zdeňka Fingrová<sup>1</sup>

Bc. Zdeněk Řídel<sup>1</sup>

MUDr. Sudheera Magage<sup>1</sup>

MUDr. Miroslav Pšenička<sup>1</sup>

MUDr. Válek Martin<sup>1</sup>

MUDr. Eva Kejřová<sup>1</sup>

1. II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

---

## Úvod do problematiky:

Elektrická stimulace monofázickým katodickým impulsem je dnešním standardem pro dočasnou i trvalou kardiostimulaci. [1] Přímá elektrická stimulace myokardu způsobuje změnu trans-membránového potenciálu klidových srdečních buněk. Při zvýšení trans-membránového potenciálu na určitou úroveň, dojde k vyvolání akčního potenciálu jednotlivých buněk a tím k jejich mechanické kontrakci.

Pro obnovení excitability srdeční tkáně v průběhu repolarizace je důležitým faktorem časově a napěťově závislý zpětný tok sodíkových iontů. Je známo, že čím negativnější klidový membránový potenciál buňka má, tím nižší energie je schopna vyvolat akční potenciál. [2]

Na základě této teorie lze postavit hypotézu, že stimulace bude účinnější, pokud tkáň v okolí stimulační elektrody bude repolarizována na hodnotu membránového potenciálu blíží se hodnotě normálního klidového membránového potenciálu. Výsledek studie [3] K. M. Kavanagh et al. je v souladu s touto hypotézou. Dokonalejší a rychlejší reaktivace proudu sodíkových iontů bylo dosaženo aplikací anodického impulsu, jako první vlny bifázického impulsu. Pro následnou katodickou vlnu bifázického impulsu byl k dispozici větší počet sodíkových iontů. Praktickým důsledkem je efektivní stimulace menším proudem při bifázické stimulaci oproti standardní monofázické katodické stimulaci.

## Metoda měření:

Projekt bude realizován na implantačním sále II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze (budova A12b, 1. patro – pracoviště pro diagnostiku a léčbu poruch srdečního rytmu) jako součást standardního výkonu „implantace trvalého kardiostimulátoru“.

Měření a odečítání naměřených hodnot budeme provádět na třech různých typech externích programovatelných kardiostimulátorů (tabulka 1). Při standardním výkonu provádíme měření pomocí vlastního externího kardiostimulátoru typu Reality. Pro potřeby tohoto hodnocení jsme vypůjčili dva další externí kardiostimulátory od české společnosti (výrobce) Mediatrade s. r. o. Všechny použité přístroje jsou běžně používány pro poskytování zdravotní péče v ČR (zejména pro dočasnou kardiostimulaci) a splňují tedy veškeré legislativní požadavky na zdravotnický prostředek (prohlášení o shodě v příloze této žádosti).

Dále budeme používat endovazální aktivní pravokomorové (délka 58 cm) stimulační elektrody (tabulka 2) typem vždy závisejícím na výrobcí implantovaného trvalého kardiostimulátoru. Všechny tyto zmíněné elektrody jsou ve VFN standardně používány a splňují veškeré legislativní požadavky na zdravotnický prostředek (prohlášení o shodě v příloze této žádosti). Jelikož jsou všechny tyto elektrody konstrukčně velmi podobné (velikost, materiál distálních elektrod) předpokládáme, že bude možné soubor hodnotit napříč skupinami i s rozdílnými typy použitých elektrod.

Každé měření budeme provádět na již zavedené, zafixované stimulační elektrodě, umístěné na septu pravé komory (ověřeno bude skiaskopicky a dle tvaru stimulovaného QRS komplexu – finálně správnou pozici potvrdí lékař provádějící výkon). Měření budou prováděna postupně a v náhodném pořadí, které bude určeno randomizací (obálková metoda)

---

před začátkem výkonu (a bude zaznamenáno do protokolu o měření).

Jako referenční hodnoty nezbytné pro nastavení trvalého kardiostimulátoru v rámci operačního výkonu budeme vždy odečítat na našem přístroji Reliaty.

Tabulka 1

Typ	Výrobce	Typ impulsu
Reliaty	Biotronik	monofázický
EPG 10MO	Mediatrade s.r.o.	monofázický
EPG 10B	Mediatrade s.r.o.	bifázický

Tabulka 2

Typ	Výrobce
CapSureFix Novus MRI SureScan 5076	Medtronic
Ingevity MRI	Boston Scientific
Tendril STS 20088TC	St. Jude Medical
Solia S60	Biotronik

### **Cíl:**

Cílem tohoto hodnocení je porovnání elektrických parametrů stimulačního impulsu, a tedy zhodnocení jeho efektivity při vyvolávání srdeční akce. Výsledkem by mohlo být potvrzení šetrnější metody pro stimulování myokardu a snížení energetické náročnosti a tím prodloužení životnosti baterie trvalých kardiostimulátorů.

### **Odhad potřebného vzorku:**

Po provedení tzv. power analýzy jsme pro uvažované statistické hodnocení odhadli velikost souboru na 20–30 pacientů.

### **Statistické hodnocení:**

Pro testování normality dat bude použit Shapiro-Wilkův test. Data s normálním rozložením budou vyjádřena směrodatnou odchylkou a data s nenormálním budou prezentována kvartily. Statistické hodnocení bude prováděno na hladině významnosti 95 %.

### **Vstupní:**

pacienti podstupující implantaci trvalého kardiostimulátoru z klinické indikace optimálně umístěná stimulační elektroda (septum pravé komory).

---

### **Vylučovací:**

nesouhlas pacienta se zařazením do projektu jiná pozice pravokomorové elektrody (např. hrot pravé komory) dilatační kardiomyopatie v anamnéze plná dependence pacienta na stimulaci.

### **Protokol měření (detailně viz příloha – protokol měření):**

Pacient podstoupí implantaci trvalého kardiostimulátoru dle standardních postupů kliniky. Na začátku výkonu bude provedena randomizace pořadí použitých externích kardiostimulátorů. Do protokolu měření budou zapsány nezbytné informace o pacientovi, výsledek randomizace a anonymizované ID pacienta, pod kterým budou uchována data pro další zpracování. Dále, po ověření správné pozice zavedené stimulační elektrody, budou postupně, ve stanoveném pořadí a pomocí elektrických vodičů, připojeny všechny tři typy externích kardiostimulátorů a provedeno měření. Hodnota stimulační prahu bude stanovena postupným snižováním stimulačního výdeje při různých šířkách stimulačního impulsu. Hodnotu elektrické impedance odečteme vždy při konstantním napěťovém výdeji. Na konci tohoto měření odečteme amplitudu intrakardiálního signálu.

### **Etická kritéria:**

Protokol studie je předložen ke schválení etické komisi instituce řešitelského týmu.

### **Literatura:**

- [1 ] BAROLD, S. Serge, Roland X. STROOBANDT a Alfons F. SINNAEVE. *Cardiac Pacemakers Step by Step: An Illustrated Guide*. 2nd Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004. ISBN 978-1-405-14065-2.
- [2 ] ELLENBOGEN, Kenneth A. *Clinical cardiac pacing, defibrillation, and resynchronization therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, c2007. ISBN 9781416025368.
- [3 ] KAVANAGH, K.M., H.J. DUFF, R. CLARK, K.V. ROBINSON, W.R. GILES a D.G. WYSE. *Monophasic Versus Biphasic Cardiac Stimulation: Mechanism of Decreased Energy Requirements* [online]. 1990, 2006(6) [cit. 2018-09-10]. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1990.tb02026.x>. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1540-8159.1990.tb02026.x>

# PROTOKOL MĚŘENÍ

**Datum měření:**

**Číslo pacienta:**

**Pohlaví:**

☐ Žena    ☐ Muž

**Rok narození:**

**Věk:**    let

**Přidružená onemocnění:**

- ☐ bez onemocnění  
☐ ICHS po IM  
☐ ICHS bez IM

**Typ elektrody:**

☐ typ: CapSureFix Novus MRI SureScan 5076 Medtronic  
výrobní číslo:

☐ typ: Ingevity MRI Boston Scientific  
výrobní číslo:

☐ typ: Tendril STS 20088TC St. Jude Medical  
výrobní číslo:

☐ typ: Solia S60 Biotronik  
výrobní číslo:

Typ přístroje	Pořadí	[Amplituda] mV	[Stimulační napětí] V / [proud] mA			[Impedance] $\Omega$
			0,2 ms	0,5 ms	1 ms	
Reliaty						
EPG 10MO						
EPG 10B						